

Die medikamentöse Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen

VON

PROF. DR. W. GRAB

Direktor des pharmakologischen Instituts
der Justus Liebig Universität Gießen

UND

PROF. DR. K. OBERDISSE

Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Medizinischen Akademie Düsseldorf

MIT 55 ABBILDUNGEN

Unverkaufliche Proben - no Exemplar
Review copy - not for sale

19



59

GEORG THIEME VERLAG STUTTGART

Alle Rechte insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen vorbehalten

© Georg Thieme Verlag Stuttgart 1950 Printed in Germany

Satz und Druck Darmstädter Echo Verlag und Druckerei GmbH Darmstadt

Vorwort

Den endokrinen Erkrankungen wendet sich heute immer mehr Interesse zu

Einer der Gründe dafür liegt in der allgemeinen Zunahme chronischer Krankheiten wozu der höhere Anteil alter Leute an der Gesamtbevölkerung wesentlich beiträgt. Und gerade bei chronischen Krankheiten sind endokrinologische Probleme häufiger und wichtiger als bei den akuten Erkrankungen.

Ein anderer Grund ist darin zu sehen, daß Ärzte sowohl als Laien sich für hormonale Fragen mehr als früher interessieren, da die Endokrinologie in den letzten Jahren so wesentliche Fortschritte gemacht hat.

Unter den endokrinen Erkrankungen, die in das Gebiet des Internisten fallen, sind die Schilddrüsenerkrankungen die häufigsten. Sie machen im Krankengut der Klinik und der Sprechstunde einen beträchtlichen Anteil aus. In ihren klassischen Formen zeigen sie sich zwar auch heute nicht viel öfter als früher, aber wir beobachten doch immer mehr Krankheitsbilder, die wir zu den verschleierten Schilddrüsenerkrankungen rechnen müssen. Solche latenten Leiden können mit modernen Methoden besser als bisher als Schilddrüsenerkrankungen erkannt und behandelt werden.

So wurden u. a. bisher die monosymptomatisch erscheinenden Hyperthyreosen häufig verkannt, die unter dem Bild einer Tachyarrhythmie oder Herzinsuffizienz verlaufen. Aber auch Hypothyreosen wurden oft übersehen, weil sie sich langsam entwickeln und weil weder der Umgebung noch dem Kranken seine Wesensveränderungen zum Bewußtsein kommen.

Zudem waren wir uns bewußt, daß die rasche Entwicklung der Grundlagenforschung und der therapeutischen Möglichkeiten eine neue zusammenfassende Darstellung wünschenswert erscheinen ließen.

In der vorliegenden Schrift haben wir eine Reihe neuer Behandlungsverfahren besonders hervorgehoben, die sehr wirksam sind, aber gerade deshalb mit Bedacht und ärztlicher Überlegung gehandhabt werden müssen. Die Arzneibehandlung der Schilddrüsenerkrankungen ist heroischer geworden als bisher und belastet den Arzt mit größerer Verantwortung. Wir haben heute wesentlich mehr Medikamente zur Verfügung und kennen ihre spezifischen Wirkungen etwas genauer, so daß eine differenziertere Arzneibehandlung möglich ist. Dafür sind aber Auswahl des geeigneten Stoffes, Anwendungsbereich und Dosierung verwickelter geworden.

Die Indikationen einzelner Behandlungsmethoden voneinander abzugrenzen ist eine der wichtigsten Aufgaben des klinischen Teiles. Unbedachte Verwendung stark wirkender Arzneien bei ungenauer Diagnose kann viel Schaden anrichten!

Die vorliegende Schrift, die sich an den Facharzt und den interessierten praktischen Arzt wendet, versucht sich den Bedürfnissen der Praxis anzupassen. Die Arzneibehandlung, zu der auch die mit radioaktivem Jod gehört, ist in den Vordergrund gestellt; andere Therapieformen wurden nur gestreift. Normale

und pathologische Physiologie werden gemeinsam besprochen da sich so die krankhaften Abweichungen am sinnfälligsten zeigen Auf eingehende Schilderung der Symptomatik und Klinik konnte verzichtet werden da Kenntnisse auf diesem Gebiet vorausgesetzt werden durften Nur bei einigen Abschnitten schien es zweckmäßig auf die neuere Entwicklung etwas ausführlicher einzugehen

Dagegen wurde die moderne Arzneitherapie nach Möglichkeit vollständig berücksichtigt aber auch die früher üblichen Medikamente kritisch gewürdigt Die Teilung des Stoffgebietes zwischen Kliniker und Pharmakologen gab die erwünschte Gelegenheit die pharmakologischen Grundlagen der Wirkung jedes Stoffes darzulegen und daraus die Folgerungen für die praktische Anwendung abzuleiten

In dem Abschnitt über die pharmakologischen Grundlagen wird die Wirkungsweise der Arzneimittel die fast immer über den Organbereich der Schilddrüse hinausgeht im einzelnen erläutert so daß dem Arzt die Auswahl unter seinen Mitteln erleichtert wird

Im klinischen Teil werden Dosierung und Anwendungsweise besprochen und die praktische Therapie behandelt Die aus Tierexperimenten gewonnenen Ergebnisse wurden nur dann herangezogen wenn erwiesen war daß sie in ihren Grundprinzipien auch für den Menschen gelten

Häufigkeit und Verlauf mancher Schilddrüsenerkrankungen zeigen regionale Unterschiede die sich auf Dosierung und Auswahl der Arzneimittel auswirken Die Besonderheiten der Schilddrüsopathologie im deutschen Sprachgebiet wurden daher berücksichtigt

Wiederholungen im Text waren nicht ganz zu vermeiden sie schienen uns aber doch gerechtfertigt wenn der Sachverhalt vom klinischen und pharmakologischen Standpunkt aus dargestellt wurde

Unsere heutigen Erkenntnisse sind noch lückenhaft und manche Befunde und Zusammenhänge noch unklar Es ist zu erwarten daß weitere Forschung diese Lücken schließen wird und daß sich daraus neue Aspekte entwickeln die vielleicht auch zu einer Revision mancher Punkte unserer Arzneitherapie führen müssen

Zum Schluß mochten wir unsern Sekretarinnen Fraulein A. Corleis und Fraulein J. Symann für die unermüdliche und sehr gewissenhafte Mitarbeit unseren herzlichen Dank auch an dieser Stelle zum Ausdruck bringen

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----------|
| Vorwort | III |
| Häufig verwendete Abkürzungen | IV |
| Teil I: Pharmakologische Grundlagen zur medikamentösen Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen Von Prof. Dr. W. GRAB | |
| A Die Schilddrüse und ihre Funktionskreise | 1 |
| B Physiologie der gesunden Schilddrüse und Pathophysiologie der Schilddrüsenerkrankungen | 3 |
| I Allgemeines | 3 |
| II Die grundlegende Bedeutung der Schilddrüse bei lebenswichtigen biologischen Leistungen | 4 |
| III Morphologie der Schilddrüse und ihre Beziehung zur Funktion | 10 |
| IV Biologisches Schicksal des Jods Seine verschiedenen chemischen Bindungsformen im Organismus | 19 |
| 1 Methodisches zum Jodstoffwechsel | 19 |
| 2 Physiologie des Jodstoffwechsels Biogenese der Schilddrüsenhormone | 20 |
| 3 Pathologie des Jodstoffwechsels | 33 |
| 4 Extrathyreoidale Bildung von Schilddrüsenhormonen | 37 |
| 5 Spezifität der thyreomimetischen Wirkung | 38 |
| V Fundamentale Wirkungen der Schilddrüsenhormone | 38 |
| 1 Ihre pharmakologischen Angriffspunkte | 38 |
| 2 Der biochemische Wirkungsmechanismus | 39 |
| 3 Die biologische Wirkungsweise der Schilddrüsenhormone | 41 |
| VI Auswirkungen der gesunden und kranken Schilddrüse auf den Organismus | 42 |
| 1 Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf Gesamtstoffwechsel Energiebilanz und Wachstum | 42 |
| 2 Wirkung der Schilddrüsenhormone auf den Stoffwechsel von Protein Kohlenhydraten Lipiden Vitaminen und Fermenten | 45 |
| 3 Einfluß der Schilddrüse auf Wasser- und Mineralhaushalt | 47 |
| 4 Einfluß der Schilddrüse auf Wärmehaushalt und Körpertemperatur | 48 |
| 5 Auswirkungen der Schilddrüse im endokrinen System Regulierung der Schilddrüsenaktivität | 50 |
| a) Allgemeines | 50 |
| b) Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse | 51 |
| c) Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennieren | 57 |
| d) Wechselbeziehungen zwischen Keimdrüsen und Schilddrüse | 60 |
| e) Beziehungen der Schilddrüse zu Hypophysenhinterlappen, Pankreas Epithelkörperchen und Thymus | 62 |

| | | |
|------|---|-----|
| 6 | Auswirkungen der gesunden und kranken Schilddrüse auf einige wichtige Organfunktionen | 63 |
| a) | Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Psyche: Sinnesorganen autonomem und peripherem Nervensystem | 63 |
| b) | Auswirkungen der gesunden und kranken Schilddrüse auf den Blutkreislauf | 66 |
| c) | Auswirkungen der Schilddrüsenfunktion auf Leber Niere und Verdauungsorgane | 64 |
| d) | Schilddrüsenerkrankungen und Arbeitsstoffwechsel des Muskels | 67 |
| e) | Auswirkungen der Schilddrüsenfunktion auf das Stützgewebe | 68 |
| f) | Auswirkungen der Schilddrüse auf Blut und humorale Reaktionen | 69 |
| g) | Schilddrüsenerkrankungen und Auge Ophthalmopathie | 69 |
| 7 | Vorstellungen über das Zustandekommen der Basedowschen Krankheit | 71 |
| C | Wirkungsweise der Medikamente bei Schilddrüsenerkrankungen | 75 |
| I | Hormonelle Wirkstoffe | 75 |
| 1 | Schilddrüsenstoffe | 75 |
| a) | Schilddrüsenproteine | 75 |
| b) | Thyroxin Trijodthyronin | 76 |
| c) | Chemische Verwandte des Thyroxin mit thyreomimetischer Wirkung | 79 |
| 2 | Thyreotropin | 79 |
| II | Jod und Schilddrüse Andere Halogenide | 81 |
| 1 | Pharmakologie von Jod und Jodverbindungen | 81 |
| 2 | Diagnostische und therapeutische Verwendung von Radiojod | 87 |
| 3 | Fluorverbindungen und andere Halogenide | 92 |
| III | Chemotherapie der Hyperthyreosen mit antithyreoidalen Substanzen | 93 |
| 1 | Allgemeines | 93 |
| 2 | Die heutigen antithyreoidalen Mittel | 94 |
| a) | Abkömmlinge des Thiobarnstoffs Thiourazole und Merkaptoimidazole | 94 |
| b) | Andere antithyreoidal wirkende Mittel | 98 |
| 3 | Strumigene Stoffe | 100 |
| a) | Natürliche Kropfnoxe Pathogenese des endemischen Kropfes | 100 |
| b) | Gewerbliche und ärztliche Kropfnoxe | 103 |
| 4 | Chemotherapie der Hyperthyreose mit Strukturanalogen des Thyroxin | 106 |
| 5 | Unspezifisch antithyreoidal wirkende Mittel | 106 |
| IV | Mittel mit antithyreotroper Wirksamkeit | 108 |
| V | Arzneimittel die durch ihre Wirkung auf zentrales und peripheres Nervensystem die Erkrankungen der Schilddrüse beeinflussen | 110 |
| VI | Besondere Medikamente Arzneibehandlung der Komplikationen | 113 |
| VII | Kombinierbarkeit von Arzneimitteln bei Schilddrüsenerkrankungen | 116 |
| VIII | Allgemeine Maßnahmen bei der Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen | 117 |
| 1 | Die Ernährungsweise | 118 |
| 2 | Vitamine | 118 |
| 3 | Leberschutzstoffe | 119 |
| 4 | Mineralstoffe | 119 |
| 5 | Behandlung mit Hormonen wie Cortison und ACTH | 120 |

| | |
|--|------------|
| D Einige pharmakologische und chemische Bestimmungsmethoden in der Schilddrüsendiagnostik | 121 |
| 1 Bestimmung des proteingebundenen Jods (PBI) | 121 |
| 2 Bestimmung des butanolextrahierbaren Jods (BEI) | 122 |
| 3 Bestimmung von Thyreotropin in Harn und Serum | 122 |
| 4 Bestimmung von Thyroxin und Verwandten | 122 |
| 5 Untersuchungen mit Radiojod | 124 |
| 6 Bestimmung von Cholesterin | 124 |
| 7 Kreatinbestimmung | 124 |
| Anhang Handelspräparate | 125 |

Teil III: Klinischer Teil. Von Prof. Dr. K. Oberdisse

| | |
|---|------------|
| I Die Untersuchungsmethoden des Laboratoriums | 135 |
| 1 Die Grundumsatzbestimmung | 135 |
| 2 Die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods | 136 |
| 3 Die diagnostische Verwendung des radioaktiven Jods | 140 |
| a) Die Jodidphase | 141 |
| b) Die Hormonphase | 143 |
| c) Der Zweiphasentest | 143 |
| d) Die Thyroxinbelastung | 144 |
| e) Der Thyreotropintest | 144 |
| f) Die Konversionsquote | 144 |
| g) Der Geschwindigkeitsindex | 145 |
| h) Die Verkleinerung des Jodpools | 146 |
| 4 Die Lokalisationsdiagnostik durch Radiojodanwendung | 146 |
| 5 Die Cholesterinbestimmung | 150 |
| 6 Die Kreatintoleranz | 151 |
| 7 Diagnostischer Wert und Vergleich der Laboratoriumsmethoden | 151 |
| II Die Hyperthyreose | 157 |
| 1 Einleitung | 157 |
| 2 Hinweise zur Symptomatik | 163 |
| 3 Verwendung von Jod bei der Behandlung der Hyperthyreosen | 164 |
| 4 Die Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen | 166 |
| a) Wahl der antithyreoidalen Substanzen | 167 |
| b) Methylthiourea | 168 |
| c) Propylthiourea | 168 |
| d) 1 Methyl 2 Mercaptoimidazol | 169 |
| e) Jodthiourea | 170 |
| f) Die Initialbehandlung | 170 |
| g) Beurteilung der Wirkung antithyreoidaler Substanzen | 172 |
| h) Die Dauerbehandlung mit antithyreoidalen Substanzen | 178 |
| i) Dauerresultate und Indikationsgebiet | 179 |

| | |
|--|-----|
| k) Behandlung bei Vorliegen besonderer Bedingungen | 188 |
| l) Andere antithyreoidal wirkende Substanzen | 189 |
| m) Unerwünschte Nebenerscheinungen | 194 |
| .. Die praoperative medikamentöse Behandlung | 196 |
| 6 Die Behandlung mit Radiojod | 199 |
| 7 Die Behandlung einer rezidivierenden Hyperthyreose | 206 |
| 8 Die thyreotoxische Krise | 208 |
| III Der maligne Exophthalmus | 211 |
| IV Die Thyreoiditis | 217 |
| 1 Die akute Thyreoiditis | 218 |
| 2 Die subakute Thyreoiditis | 219 |
| 3 Die Riedelsche Struma | 222 |
| 4 Die Struma lymphomatosa | 223 |
| V Das Schilddrüsenmalignom | 224 |
| VI Die Strumen | 229 |
| 1 Die euthyreote Struma | 229 |
| 2 Der endemische und sporadische Kretinismus | 239 |
| 3 Die Jodprophylaxe der endemischen Struma | 239 |
| 4 Die individuelle Therapie der euthyreoten Struma | 238 |
| VII Hyper- und Hypometabolismus | 240 |
| Der Hypometabolismus im Alter | 244 |
| VIII Die Hypothyreose | 246 |
| 1 Einleitung | 246 |
| 2 Hinweise zur Symptomatologie | 251 |
| 3 Die hypophysär bedingte Hypothyreose | 260 |
| 4 Die Differentialdiagnose der Hypothyreose | 268 |
| 5 Die Behandlung der Hypothyreose | 269 |
| 6 Die Behandlung der hypophysär bedingten Hypothyreose | 270 |
| Literaturverzeichnis | 283 |
| Sachregister | 286 |

Häufig verwendete Abkürzungen

| | |
|--------------------|---|
| I^{131} | Radioaktives Jod Isotop mit der physikalischen Halbwertszeit von 8 Tagen |
| PBI | Hormonjod im weiteren Sinn (protein bound iodine) |
| BEI | Hormonjod im engeren Sinn (butanol extractable iodine) |
| PBI ¹³¹ | Radiojod enthaltender Anteil des PBI 48 Stunden nach einer diagnostischen Gabe von Radiojod |
| BEI ¹³¹ | Radiojod enthaltender Anteil des BEI 48 Stunden nach einer diagnostischen Gabe von Radiojod |
| TSH | Thyreotropin (Thyreidea stimulierendes Hormon) |
| TETPAC | 3 5 3 5 Tetrajod thyro acetat (Essigsäure Homologes von Thyroxin) |
| TRIAC | 3 3 3 Trijod thyro acetat (Essigsäure Homologes von Trijodthyronin) |
| PTU | Propyl thiouracil |
| MTU | Methyl thiouracil |
| MMI | Methylmerkaptomidazol |

Teil I

Pharmakologische Grundlagen
zur medikamentösen Behandlung
der Schilddrüsenerkrankungen

VON PROF. DR. W. GRAB

MIT 19 ABBILDUNGEN

A Die Schilddrüse und ihre Funktionskreise

Im gesunden und im kranken Organismus hat die physiologische oder pathologische Funktion jedes Organs Rückwirkungen auf den gesamten Körper. Die Schilddrüse gehört wohl zu jenen Organen, bei denen diese Rückwirkungen besonders umfassend und tiefgreifend sind. Man weiß zwar schon seit langem, daß ihre Erkrankungen den Ablauf lebenswichtiger Vorgänge beeinträchtigen, aber erst die modernen radiologischen Untersuchungsverfahren und die pharmakologische Analyse der Schilddrüsenfunktion haben erkennen lassen, wie sehr sich die krankhaft veränderte Schilddrüsenaktivität für fast jede Körperzelle auswirkt.

Wir wissen heute daß die Schilddrüse nicht ein unabhängiges Organ ist sondern daß sie eingegliedert ist in Funktionskreise. Dadurch sind verbunden die von der Schilddrüse abhängige Peripherie und die ihr übergeordneten Zentralstellen im Zwischenhirn und Hypophyse. Bei der Behandlung der Schilddrüsenerkrankheiten müssen alle Glieder dieser Funktionskreise mit in Betracht gezogen werden.

Die Funktionskreise der Schilddrüse kann man anschaulich durch folgendes Schema darstellen

Aus diesem Schema ist ersichtlich, daß die Schilddrüse von übergeordneten Stellen gesteuert wird, ihrerseits aber selbst Vorgänge in der Peripherie lenkt, die dann wieder Rückwirkungen auf die Zentralstellen haben.

Aufgabe der Schilddrüse ist es Körperzellen in der Peripherie zur richtigen Zeit mit den notwendigen Mengen Schilddrüsenhormonen zu versorgen. Man konnte sich auf die Betrachtung der Schilddrüse beschränken, wenn die peripheren Zellen außerhalb der Schilddrüse immer gleichmäßig spezifisch auf Schilddrüsenhormone reagieren würden, also in ihrer Empfindlichkeit konstant wären. Dies gilt schon beim Gesunden nicht für topografisch verschiedene Körperbereiche und erst recht nicht beim Kranken. Begriffe wie Unterfunktion oder

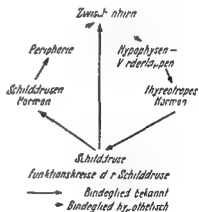


Abb 1

Funktionskreise der Schilddrüse
Das Schema zeigt die Stellung der Schilddrüse zu den Organen, von denen sie abhängt und die von ihr abhängen — Erklärung im Text S. 53

Auch bei Schilddrüsenerkrankungen sind diese Funktionskreise vollständig oder in wesentlichen Teilen noch erhalten geblieben. Daraus ergibt sich, daß man die Leistung der Schilddrüse sowohl direkt wie auch über andere Glieder ihres Funktionskreises her beeinflussen kann, denn die Pfeile im umstehenden Schema deuten ja an, in welcher Richtung die Organe voneinander abhängig sind. Tatsächlich haben wir heute Arzneimittel zur Verfügung, die es erlauben, diese Beeinflussung auch praktisch zu verwirklichen und therapeutisch auszunutzen. In den späteren Abschnitten wird daher bei der Besprechung des Wirkungsmechanismus der Pharmaka darauf hinzuweisen sein, an welchen spezifischen Stellen dieser Funktionskreise sie angreifen.

B Physiologie der gesunden Schilddrüse und Pathophysiologie der Schilddrüsenerkrankungen

I Allgemeines

Eine kurze Besprechung der normalen Physiologie der Schilddrüse ist notwendig um die krankhaften Abweichungen damit vergleichen und richtig beurteilen zu können. Wie bei jedem gesunden Organ ist auch bei der Schilddrüse die Aktivität nach den biologischen Erfordernissen des Organismus ausgerichtet. Daher wechselt ihre Leistung mit dem Lebensalter mit den besonderen Bedingungen von Pubertät, Schwangerschaft und Klimax und mit der Anpassung an Muskelarbeit, Umgebungstemperatur und übrige Umwelt. Erkrankungen der Schilddrüse zeigen sich darin, daß diese physiologische Korrelation zwischen tatsächlicher und geforderter Leistung gestört ist.

Die klinischen Erscheinungen und die krankhaften Laboratoriumsbefunde lassen sich aus der pathophysiologischen Situation bei Schilddrüsenerkrankungen erklären. Daher wird auch bei den einzelnen Organsystemen die Auswirkung von zu viel oder zu wenig Schilddrüsenhormon in Grundzügen beschrieben. Die ärztlichen Wirkungen der Schilddrüsenhormone, ihre therapeutische Bedeutung bei der Hypothyreose und ihre pathologischen Auswirkungen bei der Hyperthyreose lassen sich so am besten übersehen.

Mit Schilddrüsenhormonen bezeichnen wir alle als Naturstoffe in der Schilddrüse vorkommenden Substanzen mit thyreomimetischer Wirksamkeit. Damit meinen wir folgende spezifische Wirkungen dieser Hormone beim Warmblüter: Fähigkeit zur vollen Substitution der fehlenden Schilddrüse (d. h. Beseitigung aller Ausfallserscheinungen nach Entfernung der Thyroidea, Heilwirkung beim menschlichen Myxödem), Beeinflussung von Wachstum und Metamorphose.

Wir sprechen von Schilddrüsenhormonen, da es ja mehrere Stoffe mit Hormoncharakter in der Schilddrüse gibt, die sich nur in Einzelheiten voneinander unterscheiden.

Wird ein bestimmter Stoff gemeint, so wird er mit seinem chemischen Namen bezeichnet z. B. Thyroxin, Trijodthyronin usw.

Bei üblichen Arzneimitteln verwenden wir meist nur ihre Handelsnamen, da sie dadurch stofflich eindeutig definiert sind und diese Handelsnamen den Ärzten meist geläufig sind.

Ausdrücke wie Euthyreose, Hyper- und Hypothyreose werden im allgemeinen Sinn verwendet und bezeichnen nur den aktuellen Zustand aus gegliechener oder unterwertiger Versorgung der Körperzellen mit Schilddrüsenhormonen ohne Rücksicht auf Pathogenese oder klinisch einheitliche Krankheitsbilder. Ausdrücke wie Dysthyreose und Thyreotoxikose wurden vermieden, was im klinischen Abschnitt kurz begründet wird.

Mit dem Ausdruck *Morbus Basedow* bezeichnen wir nur jene klinische Einheit die unter dem vollen Bild aller (oder fast aller) klassischen Symptome in Erscheinung tritt. Die erhöhte Aktivität der Schilddrüse ist dabei nicht mehr den Erfordernissen des Körpers angepaßt sie fügt sich dabei nicht mehr in die physiologische Ordnung ein da ihr durch ihre Stellung in den Funktionskreisen zugemessen ist. Eine solche aus der korrelativen Ordnung der Organfunktionen heraustretende Aktivität finden wir aber auch bei anderen Schilddrüsenerkrankungen die nicht alle klassischen Symptome zeigen und daher auch nicht als Basedow bezeichnet werden.

II Die grundlegende Bedeutung der Schilddrüse bei lebenswichtigen biologischen Leistungen

Eine erste wichtige Frage betrifft die Gesamtheit aller ihrer Wirkstoffe. Wozu braucht man eigentlich eine Schilddrüse? Über dem Vielerlei der experimentellen Einzelbefunde über die moderne Sammelwerke so ausführlich berichten wird dieses Problem meist etwas vernachlässigt.

Man kann beim ausgewachsenen Säugetier die Schilddrüse vollständig entfernen ohne das Leben zu gefährden. Die Ausfallserscheinungen bei fehlender Schilddrüse sind dabei erstaunlich gering und äußerlich überhaupt kaum zu erkennen wenn man das Tier unter gleichförmig günstigen Lebensbedingungen hält. Auch beim erwachsenen Menschen ist die Schilddrüse ein unbedingt lebenswichtiges Organ wenn es auch nach völliger Entfernung der Schilddrüse zu schwerer körperlicher und psychischer Beeinträchtigung kommt.

Wir wissen heute bis in viele Einzelheiten daß die Schilddrüse das Ausmaß von Stoffwechselvorgängen beeinflußt aber Steigerung oder Senkung des Gesamtstoffwechsels können auch ohne Schilddrüse zustande kommen eben aufgrund anderer Mechanismen. Auch für gegenregulatorische Stoffwechselaufgaben ist die Schilddrüse nicht grundsätzlich notwendig und wenn dem ausgewachsenen athyreoten Tier belastende äußere Bedingungen ferngehalten werden so ist sein Leben durch Fehlen seiner Schilddrüse nie unmittelbar bedroht. Aus diesen Beobachtungen allein ergeben sich kaum überzeugende Hinweise für eine lebensnotwendige Bedeutung der Schilddrüse.

Und doch gibt es im Leben jeden Wirbeltieres und auch des Menschen physiologische Umstände bei denen eine thyreoide Aktivierung der Lebensvorgänge und des Stoffwechsels eine vitale Bedeutung bekommt wo also die Schilddrüse zu einem lebenswichtigen Organ wird nämlich bei der Metamorphose der Tiere und der ihr entsprechenden morphokinetischen Entwicklung des Menschen.

Aus Untersuchungen der Zoologen^{1, 2} die heutzutage ebenfalls die Radiojodtechnik heranziehen und Tiere aus verschiedenen Klassen auf ihre Schilddrüsenfunktion prüften können wir nämlich entnehmen daß die Schilddrüsen der niedrigen Wirbeltiere immer dann Perioden erhöhter Aktivität erkennen lassen

¹ Fleischmann (zusammenfassende Darstellung 1901)

² Rauson (zusammenfassende Darstellung 1935)

wenn diese Tiere sich umstellen müssen z. B. in ihrem Entwicklungsgang eine Metamorphose durchmachen, sich fortpflanzen, sich extremen Umweltbedingungen wie Hunger, Kälte, Hitze anpassen müssen, kurz, wenn sie eine große biologische Leistung zu vollbringen haben. Nimmt man ihnen in dieser Lebensphase die Schilddrüse weg, so sind sie zu dieser Anpassungsleistung nicht mehr fähig, ihr Versuch, sich anzupassen, scheitert, und sie gehen dabei zugrunde.

Die Schilddrüse ist ein Organ von stammesgeschichtlich recht ehrwürdigem Alter¹.

Schon die niedrigsten Wirbeltiere, nämlich die Manteltiere, die noch gar keinen Kopf ausbilden, haben ein der Schilddrüse äquivalentes Organ, das fähig ist, Jod zu sammeln und zu speichern. Alle Wirbeltiere in der aufsteigenden Reihe haben dann eine Schilddrüse; ihre topografische Lage aber weicht meist von der bei Säugetieren ab. Bei Knochenfischen (Teleostern) liegen die Schilddrüsen follikel paargig neben der Branchiaaorta; bei Schlangen unpaargig über dem Perikard; bei Vögeln bildet sie mit dem Thymus zusammen ein gemeinsames Organ.

Solche phylogenetischen Untersuchungen sind recht aufschlußreich, wenn man sich die Bedeutung der Schilddrüse klarmachen will. In der stammesgeschichtlichen Entwicklung muß in einer bestimmten Lebenssituation das Bedürfnis nach einem Organ mit Schilddrüsenfunktion aufgetreten sein. Zuerst entstanden wohl jene Enzyme, die für die Thyreoidea spezifisch sind und dann in besonderen Zellen konzentriert wurden. Diese Zellen schlossen sich dann im Laufe der Entwicklung zu einem Organ zusammen, das schon in seiner phylogenetisch frühesten Form Zellfollikel ausbildet, die mit jodhaltigem Kolloid gefüllt sind, also schon den gleichen Feinbau zeigen wie bei den höchsten Säugetieren.

Es ist überraschend, schon bei Kaulquappen, also Froschlärven, die typisch gebaute Schilddrüse mit Follikeln und Kolloid zu finden. Ihr spezifischer Einfluß auf den Stoffwechsel hat sich bereits bei Salamandern nachweisen lassen. Entfernt man die Schilddrüse, so geht der Sauerstoffverbrauch des Tieres zurück; verfüttert man Schilddrüsenpulver, so steigt er wieder an. Schon bei höheren Fischgattungen enthält die Schilddrüse die gleichen jodhaltigen Verbindungen wie bei Säugetieren und Menschen; bei Knochenfischen wirken schon antithyreoidale Stoffe; bei Haien (Selachiern) dagegen noch nicht.

Einzelne spezifische Wirkungen der Schilddrüsenhormone finden wir schon bei sehr primitiven Lebewesen². Thyroxin steigert den Sauerstoffverbrauch von gewissen Bakterien, z. B. *Aerobacter aerogenes*, in Gegenwart von Glukose und Cholesterin. Bei höheren Pflanzen ließ sich das Wachstum der Wurzeln von Mais (*Zea mays*) durch Thyroxin fördern; das durch Serpasil-Wirkung gehemmte Wachstum der Gartenkresse (*Lepidium sativum*) wird ebenfalls durch Thyroxin wieder angeregt³. Man muß aber bezweifeln, ob diese Effekte des Thyroxins bei Pflanzen auf dem gleichen Wirkungsmechanismus beruhen wie bei Wirbeltieren, denn einmal sprechen von höheren Pflanzen nicht alle, sondern nur einzelne auf Thyroxin an, und außerdem sind es bei den lichtverwertenden Pflanzen andere

¹ Fl. Ischmann (zusammenfassende Darstellung 1951)

² Hainfan *et al.* (1954)

³ Bersin (zusammenfassende Darstellung 1957)

biochemische Mechanismen mit denen sie hauptsächlich ihre Energie gewinnen und verwerten. Es wird sich also bei den Thyroxinwirkungen auf Pflanzen unter Umständen nur um eine gewisse Analogie zu den Vorgängen beim Tier handeln.

Jodhaltige Verbindungen finden sich aber in vielen Pflanzen. Dijodtyrosin ist bei allen Meerestieren und Pflanzen gefunden worden. Dies ist biochemisch durchaus verständlich, da es sich aus Jodid, Oxydation und Tyrosin in einfacher Weise bilden kann.

Es ist aber bisher unbekannt, durch welche besondere phylogenetische Situation es notwendig wurde, daß sich neben Dijodtyrosin auch Thyroxin bilden mußte. Also die Funktion einer Schilddrüse biologisch erforderlich wurde. Man konnte in den Übergang vom Wasser zum Landleben denken, wie z. B. bei der Umwandlung der Kaulquappe zum Landfrosch. Aber sehr viele Wassertiere haben eben doch schon eine Schilddrüse. Auch für den Übergang vom wechselwarmen zum isothermen Leben dürfte die Mitwirkung der Schilddrüse nicht ausschlaggebend notwendig gewesen sein, denn Schilddrüsen gibt es ja auch schon bei drei Klassen von Kaltblütern.

Erst die wichtige Beobachtung, daß bei Atlantik-Salmen die Schilddrüse immer dann alle Zeichen erhöhter Aktivität zeigt, wenn die Tiere in eine Wachstumsperiode kommen und die Größenverhältnisse der Organe sich wesentlich ändern, liefert Hinweise auf die grundlegende Aufgabe der Schilddrüse. Sie hat bei der Metamorphose ausschlaggebende Bedeutung.

Güdenratsh¹ machte 1912 die entscheidende Beobachtung, daß durch kleinste Konzentrationen von Thyroxin im Zuchtwasser von Kaulquappen deren Umwandlung in kleine Frosche beschleunigt wird. Diese Gestaltwandlung, die Metamorphose, muß natürlich auch bei der physiologischen Entwicklung des Frosches durchlaufen werden und dieser Vorgang wird von der Schilddrüse der Kaulquappen gesteuert. Blockiert man ihre Schilddrüse, so bleibt die Metamorphose stehen (Neotenie); die Kaulquappe entwickelt sich nicht weiter und geht zugrunde. Bei Kaulquappen ist die Schilddrüse verglichen mit den übrigen Organen ein großes Gebilde, das die zur Metamorphose notwendige Energie zu erschließen hat. Sie erfordert nämlich viel Energie, denn es entwickeln sich an der Froschlärve zuerst die Hinterbeine; der Fischschwanz wird langsam resorbiert, Lungen werden ausgebildet, die Vorderbeine sproßen hervor, die Kiemenanhänge werden abgeworfen, die Geschlechtsdrüsen differenzieren sich, eine Reihe von Organen verkümmert, andere Organe werden größer oder ihre primitiven Anlagen entwickeln sich. Ganz entsprechend verläuft die Metamorphose auch bei höheren Tieren, bei denen sich im Zug der Entwicklung zum ausgereiften Exemplar die Organe in ihren Größenrelationen zueinander recht wesentlich verändern.

Auch bei Säugetieren ist die Schilddrüse während der Entwicklungszeit vom Foetus zum geschlechtsreifen Tier am aktivsten. Entfernt man die Schilddrüse während dieser Entwicklungszeit, so sieht man schwerste Ausfallserscheinungen. Das Wachstum bleibt stehen, die Geschlechtsreife tritt nicht ein, die gestaltliche Entwicklung zum ausgereiften Lebewesen bleibt aus.

¹ Güdenratsh (1912)

Beim Menschen ist die Schilddrüse für die Entwicklung gleicherweise völlig unentbehrlich. Dies ergibt sich schon daraus, daß sie schon sehr früh im Embryonal-leben entwickelt wird und ihre Aufgabe übernehmen muß. Bei einem menschlichen Embryo von 8 mm Länge, der also erst 5 bis 6 Primitivsegmente angelegt hat, kann man schon Schilddrüsenzellen erkennen. In der 14. Embryonalwoche zeigt die fötale Schilddrüse bereits ihren typischen Bau, das Kolloid tritt auf und sie beginnt Jod zu speichern. Gelegentlich kommen an atypischen Stellen Schilddrüsenbildungen zustande, im Ovar z. B. als Teratom, das kropfig oder an Hyperthyreose erkranken kann (Struma ovarii).

Volliges Fehlen der Schilddrüse ist bei Mädchen häufiger als bei Knaben. Während der Fötalzeit kann die kindliche Schilddrüse zwar von der mütterlichen mehr oder weniger ersetzt werden, aber für die extrauterine Metamorphose vom Kind zum Jugendlichen und Erwachsenen ist sie lebensnotwendig. Für schilddrüsenlos geborene Kinder, Athyreoten, kommt es spätestens in der Pubertätsentwicklung zur Katastrophe, sie gehen ohne ärztliche Behandlung zugrunde, meist schon als Kleinkinder.

Auch beim Menschen kann man ja mit Recht von einer Wandlung der Gestalt sprechen, wenn das Kind heranwächst. Ein kleines Kind ist ja nicht etwa eine verkleinerte Ausgabe eines Erwachsenen, sondern es hat ganz andere Körperproportionen. Arme und Beine sind zu klein, innere Organe relativ zu groß. Die Körperproportionen der hypothyreoten Kretinen mit ihren kurzen Armen und Beinen gleichen denen der Kinder als Zeichen der nicht völlig gelungenen Metamorphose. Auch die Größenrelationen der Organe untereinander ändern sich mit der Reifung der gesunden Kinder. Geschlechtsorgane werden entwickelt, der Thymus bildet sich zurück, die Form des ganzen Körpers ändert sich. An allen diesen Änderungen wirkt außer der Hypophyse die Schilddrüse entscheidend mit, sie hat während der Pubertätsentwicklung die größte Leistung während ihres ganzen Lebens zu vollbringen.

Jetzt wird auch verständlich, warum die Schilddrüse in der Pubertät manchmal ihrer Aufgabe nicht gewachsen ist und sich daher vergrößern muß, um sie doch noch erfüllen zu können. Es bildet sich der Pubertätskropf aus der wiederum bei Mädchen häufiger ist als bei Knaben, wohl weil die Gestaltwandlung bei der Reifung der Mädchen einschneidender und umfassender ist. Dies ist auch einer der Gründe, weshalb Frauen häufiger an Schilddrüsen-Unterfunktion erkranken als Männer, da sie ja häufiger metamorphotische Aufgaben zu leisten haben. Schon bei der Menstruation schwillt vorübergehend die Schilddrüse leicht an, stärker bei der Gravidität. Bei Frauen mit kranker Schilddrüse haufen sich Fehlgeburten auffällig, die Neugeborenen sind lebensschwach. Man spricht von einer Embryopathia thyreotica, da weder Mutter noch Kind die Metamorphose während Schwangerschaft und Fötalentwicklung vollwertig leisten können¹.

Die Schilddrüse beeinflußt die Metamorphose wahrscheinlich durch den gleichen Mechanismus, durch den sie auch den Stoffwechsel steigert. Dies zeigt sich aus folgenden Befunden: Auch beim ausgereiften Tier kommt es noch einmal zu

¹ Mayer (1936)

² Hite (1947)

einer Metamorphose wenn das Tier hungert und ihm also Nahrungsweiß fehlt. Dann müssen nämlich Körperorgane eingeschmolzen werden. Durch die Schilddrüse wird nun bestimmt welche Organe sich zur Erhaltung des Lebens opfern müssen und in welchem Ausmaß. Intakte Tiere decken ihren Stoffbedarf zunächst aus Lymphgewebe dann aus Leber und zuletzt erst aus dem übrigen Rest des Körpers. Ohne Steuerung durch die Schilddrüse dagegen wird nur mehr die Leber angegriffen die natürlich bald nicht mehr ausreicht, das Tier verhungert obwohl seine Muskeln noch genügend Eiweiß enthalten wurden. Wenn im Verlauf einer Hungerperiode Muskeln einschmelzen so gehen auch die Auswirkungen der Schilddrüsenhormone zurück weil das größte adäquate Erfolgsorgan für die Wirkung der Schilddrüsenhormone verringert worden ist. Die Schilddrüse ist also auf eine Spureinstellung heruntergedrückt worden.

Diese Rangordnung der Organe die sich bei der Hungermetamorphose einstellt beruht darauf daß jene biochemischen Rezeptoren die auf Schilddrüsenhormone ansprechen in den einzelnen Organen in verschiedener Menge oder Reaktionsbereitschaft vorhanden sind. Dies muß man daraus entnehmen daß die Stoffwechselsteigerung des Gesamtorganismus nur der gewogene arithmetische Mittelwert ist der sich aus den ganz verschieden stufen Stoffwechselsteigerungen in den einzelnen Organen addiert. Organe wie Gehirn Milz Hoden tragen zur Gesamtstoffwechselsteigerung überhaupt nicht bei nicht einmal ihrem geringen Massenanteil entsprechend während andere Organe wie Leber und Niere überschießend beteiligt sind $\frac{4}{5}$ der gesamten Stoffwechselsteigerung wird aber durch den erhöhten Stoffwechsel in der Muskulatur aufgebracht die ja das größte Organ im Körper ist¹.

Durch einen ganz entsprechenden Mechanismus kommt auch die Reifungsmetamorphose zustande nämlich dadurch daß die Rezeptoren für Schilddrüsenhormone in den Organen verschieden häufig sind oder verschieden ansprechbar verschieden je nach Lebensphase und Lebensalter. Ein Organ wächst um so stärker je mehr sein Stoffwechsel durch Schilddrüsenhormone gesteigert werden kann wie z. B. der Uterus im Beginn der Gravidität oder Arme und Beine beim wachsenden Jugendlichen. Somatotropes Hormon muß dabei mitwirken². Erst die durch Thyroxin erhöhte Mitoserate führt zur Zellvermehrung³.

Die Schilddrüse erweist sich demnach als ausschlaggebendes Organ bei der Umstellung der Organgrößen d. h. bei der Gestaltwandlung im Laufe der körperlichen Reifung der Fortpflanzung und bei Anpassung an ungünstige Umweltbedingungen. Erst die Schilddrüse ermöglicht diese besonderen biologischen Leistungen des Organismus.

Anpassung an einen weiten Bereich wechselnder Umweltbedingungen ist ein typisches Merkmal des Lebendigen. *Vergrößerung dieser Anpassungsfähigkeit* bedeutet also die Steigerung einer Grundeigenschaft des Organismus und diese Steigerung verdankt er seiner Schilddrüse. Darin liegt ihre grundlegende Bedeutung.

Gordon *cs* (1944)

¹ Evans *cs* (1939)

² Leblond *cs* (1955)

Im Laufe des Lebens wird die Schilddrüse verschieden stark beansprucht selbst bei konstant gehaltener Umwelt allein schon durch biologisch bedingte Anforderungen. Daraus erklärt es sich, daß die Lebenskurve der Schilddrüse bei höheren Tieren und beim Menschen überraschend ähnlich verläuft. Eine solche Lebenskurve erhält man, wenn man den jeweiligen Anteil der Schilddrüse am Körpergewicht in Beziehung zum Lebensalter setzt. Dieser Schilddrüsen-Index zeigt nun bei allen höheren Tieren typische Veränderungen während des Lebens. Bei Neugeborenen ist die Schilddrüse relativ schwer, bleibt in der Kindheit im Wachstum gegenüber dem Gesamtkörper zurück, wird in der Präpubertät wieder größer und hat ihr Maximum während der geschlechtlichen Reifezeit. Auch zu Beginn jeder Cravidität wird die Schilddrüse wieder größer, ja sogar bei jeder Menstruation findet man Schwankungen ihres Volumens als Ausdruck für verschiedene Beanspruchung. Beim alternden Menschen wird die Schilddrüse wieder kleiner und bei Greisen relativ am leichtesten in ihrer ganzen Lebensspanne!

Nur bei Gesunden, die nicht in einer Kropfgegend leben, ist das Schilddrüsengewicht ein gültiger Maßstab für ihre Leistungsfähigkeit. Bessere Kriterien liefert die Bestimmung des proteingebundenen Jods (I.B.J.) dessen zeitlicher Verlauf ebenfalls die verschiedenen Beanspruchungszustände während der Menstruation und Schwangerschaft zeigt. Allerdings sind diese periodischen Veränderungen des I.B.J. nur gering und nur in gewissen Fällen nachweisbar selbstverständlich unter strenger Einhaltung von Standardbedingungen. Mit Radiojod kann man die mit dem Lebensalter wechselnde Leistung nicht regelmäßig finden, da die zu erwartenden Veränderungen in die große physiologische Streubreite fallen.

Bildung von Schilddrüsenhormon und Bedarf in der Körperperipherie sind aber auch bei alten Leuten meist ausgeglichen. Wegen der Altersinvolution aller Organe nimmt zwar deren Bedarf ab, aber auch die Schilddrüse wird im Alter kleiner, weil sie durch Thyreotropin nicht mehr genügend angeregt wird. Andererseits werden aber die peripheren Zellen gegen Thyroxin zunehmend unempfindlicher, so daß ihr Bedarf an Hormon sogar zur Erhöhung tendiert. Daher muß die im Alter verkleinerte Schilddrüse mit ihrem verringerten Jodbestand ihre Hormonbildung beschleunigen, wie das auch die Funktionsanalyse häufig zeigt. In solchen Fällen wird dann der periphere Bedarf voll gedeckt, und es kommt kaum jemals zur altersbedingten relativen Hypothyreose oder gar zum Myxödem. Kann sich aber die Schilddrüse dem peripheren Hormonbedürfnis nicht genügend anpassen, so kommt es doch zu hypothyreotischen Erscheinungen (zu niedriger Grundumsatz, geringe Kältetoleranz, verlängerter und verminderter neurale und psychische Reaktionen). Allerdings spielen dabei auch andere Faktoren herein, so daß diese Alterseigentümlichkeiten nicht immer durch Schilddrüsenmangel behoben werden können.

Außer Geschlecht und Lebensalter haben auch Ernährung und geografische Gegebenheiten deutlichen Einfluß auf die Größe der Schilddrüse. In Kropfgebieten ist sie schon bei Neugeborenen größer als in kropffreien Gegenden, und diese Übergröße bleibt in Kropfgebieten während des ganzen Lebens bestehen, da die Schilddrüse offensichtlich lebenslang gegen milde strumigene Noxen

einer Metamorphose wenn das Tier hungert und ihm also Nahrungseiweiß fehlt. Dann müssen nämlich Körperorgane eingeschmolzen werden. Durch die Schilddrüse wird nun bestimmt welche Organe sich zur Erhaltung des Lebens opfern müssen und in welchem Ausmaß. Intakte Tiere decken ihren Stickstoffbedarf zunächst aus Lymphgewebe dann aus Leber und zuletzt erst aus dem übrigen Rest des Körpers. Ohne Steuerung durch die Schilddrüse dagegen wird nur mehr die Leber angegriffen die natürlich bald nicht mehr ausreicht das Tier verhungert obwohl seine Muskeln noch genügend Eiweiß enthalten wurden. Wenn im Verlauf einer Hungerperiode Muskeln einschmelzen so gehen auch die Auswirkungen der Schilddrüsenhormone zurück weil das größte adäquate Erfolgsorgan für die Wirkung der Schilddrüsenhormone verringert worden ist. Die Schilddrüse ist also auf eine Spureinstellung heruntergedrückt worden.

Diese Rangordnung der Organe die sich bei der Hungermetamorphose einstellt beruht darauf daß jene biochemischen Rezeptoren die auf Schilddrüsenhormone ansprechen in den einzelnen Organen in verschiedener Menge oder Reaktionsbereitschaft vorhanden sind. Dies muß man daraus entnehmen daß die Stoffwechselsteigerung des Gesamtorganismus nur der gewogene arithmetische Mittelwert ist der sich aus den ganz verschieden starken Stoffwechselsteigerungen in den einzelnen Organen addiert. Organe wie Gehirn Milz Hoden tragen zur Gesamtstoffwechselsteigerung überhaupt nicht bei nicht einmal ihrem geringen Massenanteil entsprechend während andere Organe wie Leber und Niere über schießend beteiligt sind $\frac{1}{2}$ der gesamten Stoffwechselsteigerung wird aber durch den erhöhten Stoffwechsel in der Muskulatur aufgebracht die ja das größte Organ im Körper ist¹.

Durch einen ganz entsprechenden Mechanismus kommt auch die Reifungsmetamorphose zustande nämlich dadurch daß die Rezeptoren für Schilddrüsenhormone in den Organen verschieden häufig sind oder verschieden ansprechbar verschieden je nach Lebensphase und Lebensalter. Ein Organ wächst um so stärker je mehr sein Stoffwechsel durch Schilddrüsenhormone gesteigert werden kann wie z. B. der Uterus im Beginn der Gravidität oder Arme und Beine beim wachsenden Jugendlichen. Somatotropes Hormon muß dabei mitwirken². Erst die durch Thyroxin erhöhte Mitoserate führt zur Zellvermehrung³.

Die Schilddrüse erweist sich demnach als ausschlaggebendes Organ bei der Umstellung der Organgrößen d. h. bei der Gestaltwandlung im Laufe der körperlichen Reifung der Fortpflanzung und bei Anpassung an ungünstige Umweltbedingungen. Erst die Schilddrüse ermöglicht diese besonderen biologischen Leistungen des Organismus.

Anpassung an einen weiten Bereich wechselnder Umweltbedingungen ist ein typisches Merkmal des Lebendigen. Vergrößerung dieser Anpassungsfähigkeit bedeutet also die Steigerung einer Grundeigenschaft des Organismus und diese Steigerung verdankt er seiner Schilddrüse. Darin liegt ihre grundlegende Bedeutung.

¹ Cordon *cs* (1944)

² Evans *cs* (1939)

³ Leblond *cs* (1935)

Gerade im Fall der Schilddrüse darf man aber aus der Menge des durchfließenden Blutes allein nicht auf die endokrine Aktivität des Organs schließen, denn mit der Durchblutung der Schilddrüse hat es noch eine besondere Bewandnis.

Durch Kontraktion von glatten Muskeln, die kissenförmig in der Intima der arteriellen Verzweigungsstellen liegen, kann die Durchblutung des ganzen Gefäßbezirkes gedrosselt oder gesteigert werden. Durch zahlreiche arteriovenöse Anastomosen kann sich vom Stromgebiet der Schilddrüsengefäße ein Kurzschluß der Blutbahn ausbilden, gerade an der Basis des Kopfes, und durch eine reichliche Versorgung all dieser Gebilde mit Nerven ist dieser Kurzschluß rasch und fein abgestuft regulierbar. Nach *Rein*¹ kommt dieser Stromungsregulation an der Schilddrüse eine wesentliche Bedeutung zu für die Steuerung der Durchblutung des ganzen Kopfes (vgl. S. 10).

Besser als durch die Bruttodurchblutung wird die Aktivität der Schilddrüse durch das Durchblutungsvolumen des Klarwertes charakterisiert. Aus jedem ml des durchfließenden Blutes entnehmen die Thyreozyten infolge ihrer Gier danach einen kleinen Teil des Jodids. Weiß man die Jodidkonzentrationen des ein- und ausfließenden Blutes, so kann man dann den Klarwert (Clearance) ausrechnen, der jenes fiktive Blutvolumen darstellt, das von seinem Jodidgehalt gänzlich befreit worden wäre. Nach solchen Ermittlungen ergab sich dann, daß die gesunde Schilddrüse aus 16 bis 22 ml Blut in der Minute den gesamten Jodidgehalt entnehmen konnte.

Bei solchen Messungen bleibt der Stofftransport durch das Lymphsystem unberücksichtigt. Wenn dies bei wenig aktiven Schilddrüsen noch erlaubt sein mag, da aus ihnen weit mehr Blut als Lymphe abfließt, so ist die Vernachlässigung des Lymphtransportes bei sehr aktiven oder kranken Schilddrüsen sicherlich fehlerhaft, denn man weiß schon seit langem, daß auch die Schilddrüsenlymphe thyreomimetische Stoffe transportiert.

Kürzlich wurde gezeigt², daß proteingebundenes Jod aus der Schilddrüse auf dem Lymphweg bis in den Ductus thoracicus gelangt. Nach Anregung mit Thyreotropin steigt das PBJ in der Lymphe sogar auf das 8 bis 20fache gegenüber Blutserum, allerdings nur bei der Hälfte der Versuchstiere. Über die Wirksamkeit dieser Stoffe ist bisher noch nichts bekannt. Untersuchungen über die Rolle der Schilddrüsenlymphe und ihrer Hormonstoffe bei der Hyperthyreose sind bisher vernachlässigt worden. Daher ist auch noch unbekannt, ob und in welchem Ausmaß Arzneimittel etwa über Beeinflussung der Thyreotropinsekretion den Wirkstoffgehalt der Lymphe verändern.

Die vagalen und sympathischen Nerven der Schilddrüse bilden einen dichten Plexus markloser Fasern für die Gefäßmuskeln und für das Terminalretikulum, das jede Zelle feinst umspinnt, ohne einen deutlichen Nervenendapparat auszubilden. Ob es besondere sekretorische Fasern für die Schilddrüse gibt, ist noch ungeklärt. Die unumstößlichen Heilerfolge bei Blockierung der autonomen Schilddrüsennerven etwa durch Novocain bei der Hyperthyreose³ stützen die Annahme sekretorischer Nerven recht wenig. Die blockierende Einwirkung der antithyreoidalen Stoffe auf die Biosynthese der Schilddrüsenhormone kommt dagegen sicherlich ohne Vermittlung der Nerven zustande.

Rein (1932)

Eckhoff et al. (1936)

Braeucker (1953)

anzukämpfen hat Mangel an lebenswichtigen Nahrungsstoffen verschärft noch die Belastung der Schilddrüse

Bei der Wichtigkeit der Schilddrüse für alle Lebensvorgänge ist es erstaunlich daß sie bis zur Renaissancezeit unerkannt geblieben war obwohl der Kropf schon vor 4000 Jahren in Indien endemisch war¹ Die erste Beschreibung der Schilddrüse verdanken wir Vesal Über ihre Funktion herrschte Unklarheit bis gegen Ende des 19. Jahrhunderts man sah in ihr ein Organ das die Kopfdurchblutung regeln sollte (Cyon) eine Auffassung die durch moderne Untersuchungen von H. Rein² eine überraschende Bestätigung gefunden hat

Die Antike bezeichnet den Kropf mit guttur ein Wort das *istrucius Plinius* und *Jutena* verwenden Es wird zum Stammwort für goitre (frz.) goiter (engl.) gozzo (ital.) und für guttural Das deutsche Kropf und das englische crop bezeichnen Knoten die Sprache von Handwerk und Technik hat es übernommen z. B. als gekropfte Welle Das Wort Struma kommt vom lateinischen *struere* = *structus* aufschichten aufrichten

III Morphologie der Schilddrüse und ihre Beziehung zur Funktion

Da alle Lebensvorgänge sich an heterogenen feinststrukturierten und organisch zusammengefügt Gebilden abspielen gehört zu jeder Ordnung (= Gestalt) des Lebendigen auch eine bestimmte Ordnung der biologischen Funktion und umgekehrt Aber schon beim gesunden Organismus ist es manchmal schwierig der jeweiligen Struktur eine biologische Funktion zuzuordnen in pathologischen Fällen sind diese Schwierigkeiten noch größer Im Fall der Schilddrüse kann man den Zusammenhang zwischen morphologischen Gegebenheiten und Funktionsstörungen häufig wenigstens in groben Zügen erkennen In diesem Abschnitt sei aber auch auf die vielfachen Schwierigkeiten hingewiesen die dieses Problem in der praktischen Diagnostik bietet

In erster Annäherung konnte man die Aktivität eines Organs aus seiner Durchblutung abschätzen Die Schilddrüse gehört zu den bestdurchbluteten Organen des Körpers denn pro Minute fließen 4 ml Blut durch jedes Gramm Schilddrüsen gewebe³ das ist mehr als bei der Niere Durch die hyperthyreotische Schilddrüse aber fließt die doppelte Blutmenge und noch mehr Den Zufluß bilden 4 große Arterienstämme die sich vielfach verasteln und ein dichtes Netz von Anastomosen mit den anderen Halsarterien bilden Daher können alle 4 Schilddrüsenarterien unterbunden werden ohne daß die Blutversorgung der Drüse leidet Jeder Follikel erhält seine eigene Arterie Die Kontaktfläche zum Stoffaustausch zwischen Kapillarnetz und Parenchymzelle ist außerordentlich groß Dadurch wird verständlich daß die Schilddrüse schon bei minimalen Konzentrationsgefällen Stoffe aufnehmen oder abgeben kann Für die arzneiliche Beeinflussung der Schilddrüse ist ihre starke Durchblutung ein großer Vorzug

¹ Baker (1949)

² Rein (1932)

³ Pochin (1950)

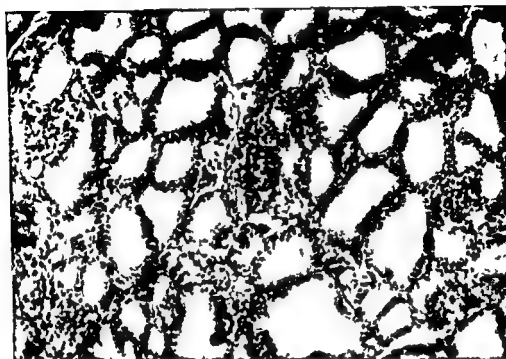


Abb 2b Schilddrüse von Meerschweinchen

Am 3 Tag, nach Gabe von thyreotropem Hormon. Man sieht wie sich die Follikelzellen vergrößert und vermehrt haben, die Bläschen sind kleiner geworden, die Follikelwand hat sich an manchen Stellen gefaltet. — Foto 200fach vergrößert

weder morphologische noch histochemische Kriterien, an denen man ruhende von arbeitenden Zellen untrüglich wurde unterscheiden können

Abb 3a und b siehe nächste Seite —→

Schilddrüse der Ratte elektronenoptisch 19000 \times

Man sieht mehrere Thyreozyten und ihre Begrenzung gegen das Kolloid links und die Blutkapillare rechts. Auf dem nebenstehenden Blatt sind Einzelheiten der erkennbaren Strukturen erläutert. — Die Schilddrüse der Ratte zeigt immer einen mittleren Grad von Aktivität.

Man sieht links oben das endoplasmatische Retikulum (Ergastoplasma) mit seinen Membransystemen. Die lamellaren Strukturen sind an den Säumen mit feinen Granula besetzt (Palade), die 100 bis 150 \AA Durchmesser haben und Phosphorsäure enthalten. Die Feinstruktur der Zellen zeigt, daß mit der Aktivität des Thyreozyten sich das System der Membranen breiten entfaltet, so daß sich die inneren Kontaktflächen zwischen den sich nicht mischenden Zellbestandteilen sehr vergrößern. An diesen Grenzflächen spielen sich wahrscheinlich die synthetisierenden Leistungen der Thyreozyten ab. Weitere Einzelheiten bei Braunsteiner *et al.* (1955) und Brachet (1957).

Für die Beratung bei der Deutung der elektronenoptischen Bilder bin ich Herrn Prof. H. H. H. Max Planck Institut für Hirnforschung Gießen sehr zu Dank verpflichtet.

Die elektronenoptische Aufnahme wurde von Herrn Gassen, Physikalisches Laboratorium der Farbenfabriken Bayer Wuppertal (Leiter Herr Dr. Duhm) aufgenommen. Ich möchte an dieser Stelle der Direktion der Farbenfabriken sowie Herrn Dr. Duhm und Herrn Gassen meinen verbindlichsten Dank für die freundliche Überlassung der Bilder sagen.

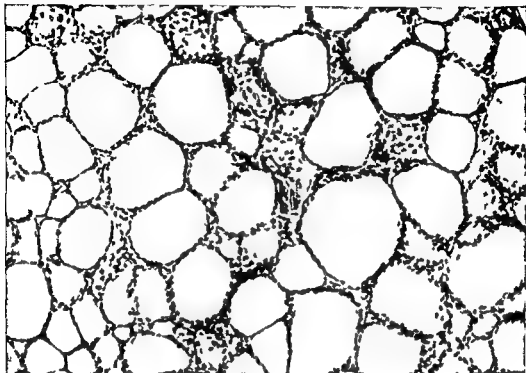


Abb 2a

Schilddrüse von Meerschweinchen

Normal mit flachem Follikel­epithel und großen kolloidgefüllten Follikeln. Die hellen Tropfen am Rand des Follikels sind Artefakte und beruhen auf Schrumpfung des Kolloids.

Im mikroskopischen Bild der gesunden Schilddrüse (Abb 2–4) erkennt man als typisches Bauelement die mit einschichtigem Epithel ausgekleideten meist kugelförmigen Follikel (beim Menschen etwa 0,1–0,3 mm Durchmesser), die mit Kolloid gefüllt sind. Alle Follikel stehen untereinander in Verbindung. Bei starker Vergrößerung zeigen sich borstenförmige Wimpern an der kolloidseitigen der Thyreozyten (Abb 3) (ganz ähnlich wie an andern Drüsenzellen), die bei gesteigerter Tätigkeit vermehrt werden und bei verminderter fast verschwinden¹. Aus biochemischen und auch aus morphologischen Befunden erschließt man, daß der Weg der Schilddrüsenhormone von der Follikelzelle aus immer über das Kolloid führt. Von dort erst gelangen sie dann nach nochmaliger Passage der Zellen in die ihrer Basis anliegende Blutkapillare. Jeder Thyreozyt bildet mit dem seinem Apex anliegenden Sektor aus Kolloid und der der Zellbasis anliegenden Blutkapillare eine funktionelle Einheit, die man als Thyron bezeichnet konnte. In Anlehnung an die funktionelle Einheit der Niere, die als Nephron bezeichnet wird (Abb 10).

Um aus dem histologischen Bild auf die Funktion rückschließen zu müssen, muß man immer mehr Formgrößen zusammenfassend in Betracht ziehen, denn es gibt

¹ Braunstein et al. (1955)

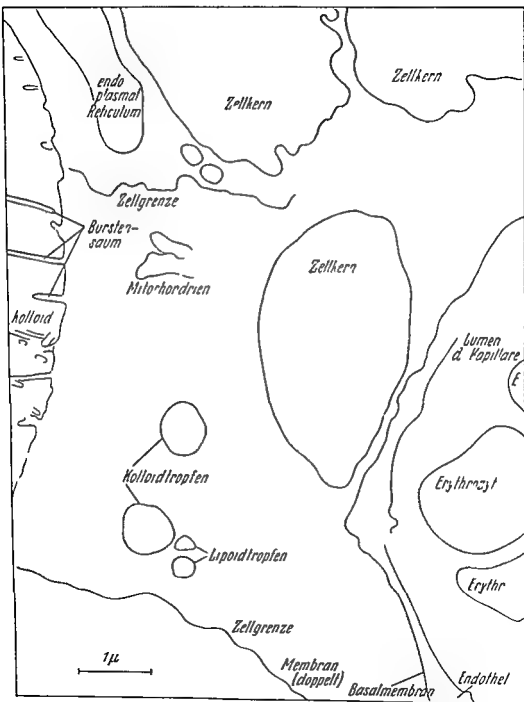


Abb 3b

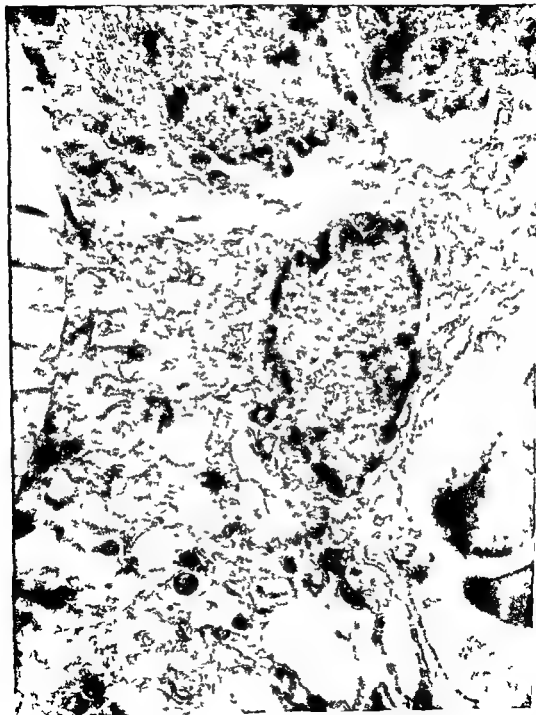


Abb 3a

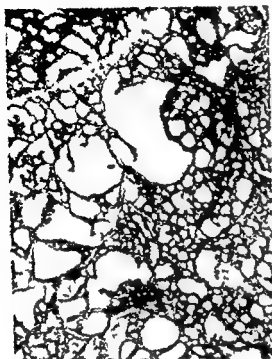


Abb 5a



Abb 5b

5 Nachliche Schilddrüse bei Hyperthyreose mit Jod behandelt nach Plummer Operationspräparat — a) 40fach vergrößert b) 100fach vergrößert — Das Follikel-epithel ist höher die Zahl der Zellen weit größer als in der Norm die Follikel mit Kolloid gefüllt als Ergebnis der Jodbehandlung

großen hellen Zellen die besonders reich an Protoplasma sind. Ob sie aber eine besondere — z. B. kolloid resorbierende — Funktion haben muß bezweifelt werden. Unter Behandlung mit Jod oder Methylothiouracil werden sie auffällig vermehrt. Die Vakuolenbildungen am Rande des Kolloids sind Kunstprodukte und deuten auf verschiedenen Wassergehalt, vielleicht auch verschieden altes Kolloid hin.

Spezialfärbungen und histochemische Reaktionen geben häufig ein gutes Maß für die Aktivität. Injiziert man markiertes Jodid so sieht man im Radioautogramm der Schilddrüse das Jod schon wenige Minuten später in den Zellen, die sich als dunkle Ringe um das helle Kolloid gruppieren. 4 Stunden später ist das Jod im Kolloid und jetzt erweisen sich die Zellen als helle Ringe um das dunkle Kolloid. Jetzt lassen sich die dunklen Kolloidtröpfchen an der Basis der Zellen wieder nachweisen als Zeichen für die Resorption des Kolloids. Im Kolloid reichert sich markiertes Jod in den nächsten Stunden und Tagen beträchtlich an, auch dann noch, wenn die Hypophyse vorher entfernt worden ist. In Kropfschilddrüsen reichert sich das Spurdjod nur noch in den aktiven Zellen der Schilddrüse an, weniger in den Knoten. Nur bei gesunder Schilddrüse ist seine Anreicherung einigermaßen gleichmäßig über das ganze Organ verteilt. In einigen zentral gelegenen Follikeln sieht man im Radioautogramm die Schwarzung durch eintretendes Jod etwas früher und dichter als in Follikeln, die am Rand gelegen sind. Dies könnte man im Sinne einer Arbeitsteilung deuten, etwa so, daß nicht alle Follikel der gesunden Schilddrüse immer gleich aktiv sind.

¹ Neumann (1950)

Grab (1953)

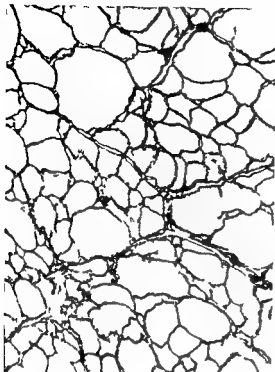


Abb 4a



Abb 4b

Schilddrüse vom Menschen normal — a) 40fach vergrößert b) 100fach vergrößert
Futhyreotischer Zustand Follikel epithel sehr niedrig reichlich Kolloid

Bei der Schilddrüse werden mit zunehmender Aktivität die Einzelfollikel kleiner ihre Zahl entsprechend vermehrt Die Zellkerne (Abb 2b) werden größer die Mitoserate höher das Kolloid wird weniger und gibt geringere Absorption für Röntgenstrahlen und UV Licht (Jodgehalt¹)

Messung der Zellhöhe¹ ist als alleiniges Arbeitsmaß nicht verlässlich Messung des Volumens der Zellkerne ist vorzuziehen setzt aber subtile Technik voraus Die Zunahme der Kern volumina mit steigender Dosis thyreotropen Hormons folgt einer S förmig geschwungenen Kurve¹

Der aktuelle Aktivitätsgrad liegt zwischen der Blaschendrüse mit viel Kolloid in großen Follikeln und der netzformigen Drüse mit ihren soliden Zellsträngen¹ (Abb 2a und 2b)

Durch Kalteiz kann schon innerhalb 15 Minuten das Bild einer mäßig aktivierten Schilddrüse zustande kommen der umgekehrte Umbau zur Beruhigung der Schilddrüse erfordert dagegen mehrere Stunden¹

Bei Betrachtung der Schilddrüse in situ kann man periodische Vorgänge ablaufen sehen Zuerst füllt sich der Follikel mit Kolloid später wird er dann wieder entleert und das Spiel wiederholt sich Die Länge solcher Zyklen liegt zwischen 1 und 21 Tagen¹

Häufig findet man solide epitheliale Zellhaufen die scheinbar nicht an Kolloid angrenzen sogenannte neurohormonale Zellen² In Serienschnitten¹ zeigte sich aber daß auch diese Zellen immer Follikelwand sind und also keine besondere Formation bilden Seltener sind die

¹ Neumann (1933)

² Sunder Plassmann (1941)

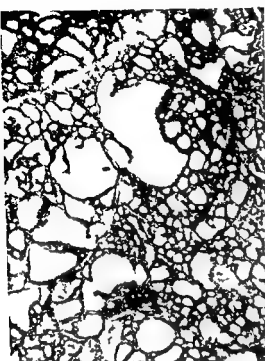


Abb 5a



Abb 5b

Menschliche Schilddrüse bei Hyperthyreose mit Jod behandelt nach Plummer Operationspräparat — a) 40fach vergrößert b) 100fach vergrößert — Das Follikel-epithel ist höher die Zahl der Zellen weit größer als in der Norm die Follikel mit Kolloid gefüllt als Ergebnis der Jodbehandlung

großen hellen Zellen — die besonders reich an Protoplasma sind. Ob sie aber eine besondere — z. B. kolloid resorbierende — Funktion haben muß bezweifelt werden. Unter Behandlung mit Jod oder Methylthiouracil werden sie auffällig vermehrt¹. Die Vakuolenbildungen am Pande des Kolloids sind Kunstprodukte und deuten auf verschluckten Wassergehalt², vielleicht auch verschieden altes Kolloid hin.

Spezialfarbungen und histochemische Reaktionen geben häufig ein gutes Maß für die Aktivität. Injiziert man markiertes Jodid so sieht man im Radioautogramm der Schilddrüse das Jod schon wenige Minuten später in den Zellen, die sich als dunkle Ringe um das helle Kolloid gruppieren. 24 Stunden später ist das Jod im Kolloid und jetzt erweisen sich die Zellen als helle Ringe um das dunkle Kolloid. Jetzt lassen sich die dunklen Kolloidtropfen an der Basis der Zellen wieder nachweisen als Zeichen für die Resorption des Kolloids. Im Kolloid reichert sich markiertes Jod in den nächsten Stunden und Tagen beträchtlich an, auch dann noch, wenn die Hypophyse vorher entfernt worden ist. In Kropfschilddrüsen reichert sich das Spurjod nur noch in den aktiven Zellen der Schilddrüse an, weniger in den Knoten. Nur bei gesunder Schilddrüse ist seine Anreicherung einigermaßen gleichmäßig über das ganze Organ verteilt. In einigen zentral gelegenen Follikeln sieht man im Radioautogramm die Schwarzung durch eintreten des Jod etwas früher und dichter als in Follikeln, die am Rand gelegen sind. Dies konnte man im Sinne einer Arbeitsteilung deuten, etwa so, daß nicht alle Follikel der gesunden Schilddrüse immer gleich aktiv sind.

¹ Neumann (1935)

² Grab (1933)

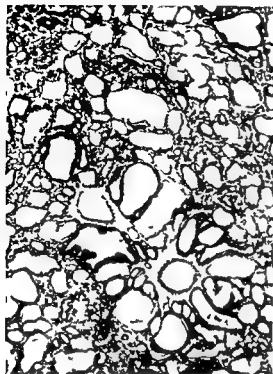


Abb 6a

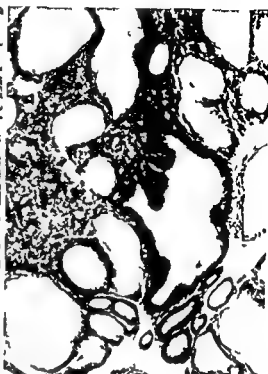


Abb 6b

Menschliche Schilddrüse bei Hyperthyreose behandelt mit Thioracil Operation wegen Strumarezidiv — a) 40fach vergrößert b) 100fach vergrößert — Man sieht wie die Epithelzellen stark vergrößert und vermehrt sind Follikelwand ist gefaltet. Die histologischen Präparate für die Abb. 4, 5 und 6 wurden uns von dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf (Direktor Prof. Dr. Meessen) überlassen wofür wir auch hier bestens danken möchten.

In sehr aktiven Schilddrüsen ist die Reaktion auf alkalische Phosphatase stark positiv. Peroxydasegranula in den Zellen sowie ein durch Thyreotropin aktivierbares mukolytisches Ferment sind vermehrt. Kolloid enthält Kohlenhydrat und färbt sich daher nach Einwirkung von Perjodsäure und Schiffschem Aldehyd reagens rot. Bei subnormaler Aktivität der Schilddrüse wird das Kolloid leuchtend rot und es färbt sich um so weniger je aktiver sie wird.

Auffällig ist eine gelbbraune Autofluoreszenz¹ stark lichtbrechender Körnchen in den Zellen, wahrscheinlich ein Pigment, das keine Beziehungen zur Zellaktivität zu haben scheint, denn in der Schilddrüse Jugendlicher und Basedowiker fehlt die Fluoreszenz. Das Kolloid ist reich an Mineralstoffen, am reichsten in den peripheren großen Follikeln. Bemerkenswert ist ein auffällig hoher Gehalt der Schilddrüse an Inosit² und Zitronensäure (0,01)³, biochemische Hinweise auf einen sehr intensiven Stoffumsatz.

Im Laufe des Lebens ist die Schilddrüse vielen Einflüssen auf ihre Aktivität unterworfen. Daher prägen Konstitution und Umwelt ihr Zellbild oft mehrfach um. Bei Erkrankungen hat die vorangegangene Therapie mit Jod (Abb. 5a und b) oder antithyreoidalen Substanzen (Abb. 6a und b) zusätzlich histologische Ver-

¹ Hamperl (1934)

² Meyer (1946)

³ Hellmich (zusammenfassende Darstellung 1953)

änderungen ausgelöst. Da viele dieser morphologischen Veränderungen irreversibel sind, wirken sie sehr nachhaltig auf das histologische Bild ein. Bei Erkrankungen ist es daher oft unmöglich, die Aktivität der Schilddrüse aus dem histologischen Bild allein sicher zu erkennen. Nicht selten zeigen einzelne Bereiche der Schilddrüse ganz verschiedenen histologischen Bau und weisen dementsprechend auch auf recht unterschiedliche Aktivität hin, so daß man aus der Untersuchung eines Abschnittes nicht auf die Aktivität der ganzen Drüse schließen kann. Ist z. B. nur ein kleiner Bereich der Schilddrüse in Gestalt eines heißen Adenoms erkrankt, so können dadurch bereits alle Erscheinungen der Hyperthyreose sich entwickeln, obwohl der größte andere Teil der Schilddrüse nicht nennenswert von der Norm abweicht.

Einflüsse auf die histologische Struktur wirken sich namentlich mit zunehmendem Alter nur mehr in gewissen Partien der Schilddrüse und durchwegs nicht immer im ganzen Organ gleichmäßig aus.

Wie die meisten Organe mit innerer Sekretion ist auch die Schilddrüse mit beträchtlichem Überschuß an Gewebe angelegt, für die normalen Bedürfnisse wurde $\frac{1}{8}$ der gesunden Schilddrüse ausreichen.

Außerdem hat die Schilddrüse ein beträchtliches Regenerationsvermögen selbst, wenn bei einer subtotalen Resektion 90% ihres Gewebes entfernt worden sind, läßt sich schon ein Jahr nachher mit dem Radiojodtest zeigen, daß sich das Schilddrüsengewebe am Stumpf wieder vermehrt hat.

IV Biologisches Schicksal des Jods. Seine verschiedenen chemischen Bindungsformen im Organismus

1 Methodisches zum Jodstoffwechsel

Jod in der Schilddrüse wurde von *Baumann* 1890 entdeckt. Aber erst 30 Jahre später konnte man den Schicksalsweg des Jods verfolgen, nachdem *Fellenberg* den Nachweis kleinster Jodmengen im biologischen Material ermöglicht hatte¹.

Genaueren Einblick in den Jodstoffwechsel verdanken wir aber nur der Kombination der modernen und ausgeklügelten Versuchstechniken.

Die heutige Mikrojodbestimmung erlaubt es, den Jodgehalt z. B. schon in 1 ml Blut auf ± 5 genau zu bestimmen².

Mit dem radioaktiven Jodisotop ^{131}J konnte man jodhaltige Verbindungen lokalisieren und ihren Weg im Körper verfolgen. Die modernen Meßverfahren sind spezifisch, genau und hochempfindlich.

Die Papierchromatographie ermöglicht Nachweis und Identifizierung chemischer Verbindungen, auch wenn sie nur in unwägbaren kleinen Mengen vorliegen³.

¹ *Fellenberg* (1906)
Leipert (1945-1933)
Barker (1948)
Hert et al. (1938)

Hamilton (1938)
Leblond et al. (1940)
² *Cramer* (1948)

Die pharmakologische Bestimmung der spezifischen Wirksamkeit an hochempfindlichen Testobjekten ist ausgebaut und wesentlich verbessert worden. Weitere mikroanalytische Techniken und mikroskopische Verfahren werden dabei in zunehmendem Maß verwendet.

Bei allen Urteilen über Ergebnisse muß immer die Methodik berücksichtigt werden, denn nur die Methoden sind es, die die Resultate ergeben.

2 Physiologie des Jodstoffwechsels Biogenese der Schilddrüsenhormone

Der Jodstoffwechsel spielt sich auf verschiedenen Bühnen ab und Träger der Hauptrollen sind Jodid, Thyroxin und Trijodthyronin. Nebenrollen spielen die verschiedenen Zwischenprodukte, die beim Auf- und Abbau der Schilddrüsenhormone entstehen, kurz als Thyroxin-Metaboliten bezeichnet. Die Schauplätze des Jodstoffwechsels sind:

- I das Blut, das zur Schilddrüse fließt
- II die Schilddrüse selbst
- III das Blut, das aus der Schilddrüse kommt
- IV die peripheren Körperzellen, an denen das Schilddrüsenhormon angreift
- V Mitochondrien, die spezifische Rezeptoren für die Wirkform der Schilddrüsenhormone enthalten
- VI Inaktivierung des Schilddrüsenhormons in der Körperzelle
- VII das Blut, das aus der peripheren Körperzelle kommt
- VIII besondere Organe, in denen Schilddrüsenhormone ab- und umgebaut werden (enterohepatischer Kreislauf)
- IX das Blut, das die Abbauprodukte der Schilddrüsenhormone zu den Ausscheidungsorganen trägt bzw. zur Schilddrüse zurück
- X Jod in den Ausscheidungen: Kot, Harn, Schweiß, Milch

Der hier schematisch skizzierte Schicksalsweg führt viermal über das Blut. Hier begegnen sich also die verschiedenen Substanzen, die je nach der chemischen Bindungsform des Jods immer andere biologische Bedeutung haben. Die Schilddrüse ist das Zentralorgan für das Jod; überspitzt könnte man also von einer endokrinen Funktion des Jods sprechen¹. Spezifische Wirksamkeit kommt mehreren chemischen Bindungsformen des Jods zu.

Der gesamte Jodstoffwechsel ist verwickelt und noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Wir beschränken uns hier auf die Darstellung jener Phasen, die für das Verständnis der medikamentösen Therapie von Schilddrüsenerkrankungen wichtig sind.

¹ Saller (zusammenfassende Darstellung 1940)

Am anschaulichsten ist es den Weg des Jods durch den Organismus zu verfolgen und der Reihe nach die oben aufgezählten Schauplätze zu betrachten

I Mensch und Tier nehmen das Jod als Jodid aus dem Trinkwasser als Jodproteine und jodierte Lipide mit tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln auf täglich etwa 30 bis 70 γ . Freies Jod dringt praktisch nur bei ärztlicher Anwendung durch Atemwege und Haut in den Körper ein. Bei der Verdauung werden alle aufgenommenen Jodverbindungen schließlich in Jodid übergeführt, werden rasch resorbiert und kommen als Jodid ins Blut. Von hier aus verteilen sie sich im ganzen Körper, aber ungleichmäßig. Etwa $\frac{1}{3}$ des Jodids wird von der Schilddrüse aufgenommen, die Hälfte durch die Nieren in den Harn ausgeschieden und der Rest in Speichel, Milch und Magendrüsen angereichert. Gegenüber der Konzentration im Serum reichert die Schilddrüse auf das etwa 100 (20 bis 500) fache an, die anderen Drüsen etwa auf das 30fache. Außer im Harn werden Jodide in Spuren auch mit Schweiß und Milch ausgeschieden. Der Klarwert (siehe S. 11) von Schilddrüse beträgt etwa 20 ml Plasma/Minute, der von Niere etwa 30. Der Nierenwert ist unabhängig von der Jodidkonzentration im Plasma und von der Harnmenge.

II Bio-synthese der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüse sammelt Jodid und hält es fest. Dies nennt man Jodination (Becken* A). Ihr Mechanismus gleicht dem eines Ionenaustauschers. Die Prüfung der Jodidbindung mit Radiojod gibt ein Maß für die Schilddrüsenaktivität. Mit steigender Jodidkonzentration im Plasma wird die Jodidbindung in der Schilddrüse immer langsamer, oberhalb eines Schwellenwertes (35 μ /100 ml)^{1, 2} Jodid holt sie ganz auf.

Das Jod wird in der Schilddrüse an ein spezifisches Ferment gebunden, die Jodinase, die alle Elemente der 7. Gruppe (Halogene) anreichert, allerdings in verschiedenem Ausmaß. Im Gegensatz zum Jod wird aber keiner dieser anderen Stoffe Fluor, Chlor, Brom, Mangan, Astatin, Rhenium, Technetium weder lange festgehalten noch in organische Bindungen eingebaut. Jod hat also unter all diesen Elementen eine einzigartige Stellung.

Chemische Verwandte der Halogene wie z. B. das Pseudohalogen Rhodanid und das Perchlorat, die nach ihrem physikochemischen Verhalten den Jodiden am nächsten stehen, werden aber von der Jodinase blindlings ebenfalls gebunden, angereichert und festgehalten. Da sich die Jodinase wie ein Ionenaustauscher verhält, können diese Fremdionen Rhodanid und Perchlorat, wenn sie in großem Überschuß andrängen, das bevorzugte Jodid sogar von seinem Platz verdrängen.

Ein solcher Verdrängungsmechanismus (der zur kompetitiven Hemmung führt) bewirkt immer nur eine reversible Hemmung. So wird sofort rückgängig, wenn der Überschuß der verdrängenden Ionen nachläßt.

Das an Jodinase gebundene Jodid ist bereits reaktionskinetisch aktiviert und wird nun durch ein weiteres Ferment, die Jodase, oxidiert und sofort in zyklische Aminosäuren eingebaut, überwiegend in Tyrosin (Becken* B) (Jodisation). So

¹ Wolff et al. (1948)

Rauson (1948)

² Vgl. Abb. 9

entstehen Monojod und Dijodtyrosin daneben regelmäßig Spuren von Monojodhistidin dessen Bedeutung bisher völlig unbekannt ist. Alle diese Aminosäuren stecken im Verband der Peptidkette. Nun muß ein Teil der jodierten Tyrosine aus der Verknüpfung mit den anderen Aminosäuren durch ein spezifisches Schilddrüsenferment herausgelöst werden, so daß sich 2 Dijodtyrosinmoleküle unter Oxydation und Abspaltung von Dehydroalanin zum Thyroxin kondensieren können (Becken* C) (vgl. Abb. 7 und 9).

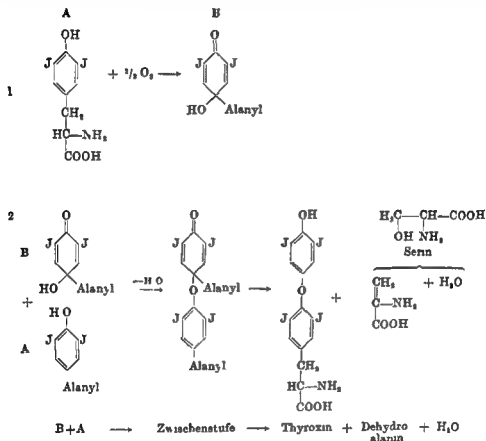


Abb. 7

Biosynthese des Thyroxin

1 Ein Molekül Dijodtyrosin lagert Sauerstoff an, die Doppelbindungen lagern sich um, und es entsteht ein Chinolartiges erstes Oxydationsprodukt von Dijodtyrosin.

2 Dieses reaktionsfähige Zwischenprodukt B verknüpft sich mit einem zweiten Molekül Dijodtyrosin A. An der Vereinigungsstelle wird H_2O abgespalten, und Sauerstoff bildet die Brücke. 2 Wasserstoffe des Alanylrestes besetzen die freien Wertigkeiten am Molekül B, so daß Dehydroalanin aus der Reaktion hervorgeht. Seine Entstehung ist nachgewiesen, und die Formulierung dadurch bewiesen.

* vgl. Abb. 9

Diese Reaktion gelingt auch *in vitro* mit H_2O_2 und sogar technisch kann Thyroxin so hergestellt werden¹. Da Tyrosin nur in Orthostellung zum Hydroxyl leicht 1 oder 3 Atome Jod aufnehmen kann, findet man bei der Kondensation alle Möglichkeiten verwirklicht: die gesamte Familie der Tetra-, Tri-,^{2,3} und Dijod-

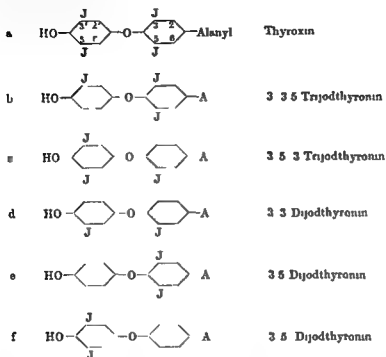


Abb 8

Jodhaltige Wirkstoffe in der Schilddrüse

Bei der in Abb 7 dargestellten Kondensation aus Mono- bzw. Dijodtyrosin können sich nur diese Produkte bilden. Position der Jodatome in 2- und 6-Stellung *in vivo* bisher nicht nachgewiesen.

thyronine^{4,5} wie Abb 8 zeigt, findet sich in der Schilddrüse. Die Hauptmenge ist Thyroxin, und das 3,3,5-Trijodthyronin b² offenbar als Ergebnis statistischer Gesetzmäßigkeiten. Die relative Wirksamkeit der Di- und Trijodthyronine ist noch nicht vollständig untersucht. Von den beiden Trijodthyroninen ist b das wichtigere und häufigere, denn es ist 5-mal wirksamer als Thyroxin, während das Isomere c 20-mal weniger wirksam⁶ als Thyroxin ist. Dijodthyronin d kann bis zu 20% des Hormonjods der Schilddrüse ausmachen; es wird noch schneller wirksam als Trijodthyronin b, unterliegt auch dem enterohepatischen Kreislauf, wird aber auch rasch wieder abgebaut und als Jodid im Harn ausgeschieden.

¹ v. Mutenbecker *et al.* (1939)² Gross *et al.* (1951/52/53)³ Roche *et al.* (1950)⁴ Pitt Rivers *et al.* (1950)Roche *et al.* (1950/56)Roche *et al.* (1956a)

Die Thyroxinbildung spielt sich wahrscheinlich im Zytoplasma des Thyreozyten ab denn hier finden sich die höchsten Konzentrationen an Thyroxin¹ (163 mg) und Dijodtyrosin (183 mg) jeweils in 100 g Trockensubstanz. Die Konzentrationen von Thyroxin (47 bzw. 34) und Dijodtyrosin (94 bzw. 66) in der Fraktion der Zellkerne bzw. Mitochondrien ist demgegenüber sehr gering; sie kann durch Adsorption sogar noch fälschlich zu hoch gefunden worden sein.

Das fertige Thyroxin wird nun in das Thyreoglobulin eingebaut und im Kolloid des Follikels gespeichert (Becken* D). Thyreoglobulin hat ein Molekulargewicht von 700000 und einen isoelektrischen Punkt von pH 5, besteht aus einem wasserlöslichen und unlöslichen Anteil und wird in den Thyreozyten unabhängig von der Thyroxinsynthese gebildet.² Durch eine spezifische Protease wird nun bei Bedarf Thyroxin selbst oder ein thyroxinhaltiges Peptid (noch unbekannter Zusammensetzung) wieder aus dem Thyreoglobulin herausgelöst (Becken* E). tritt nochmals durch die Schilddrüsenzelle hindurch und dann in das Blut über. Ob 1. Thyroxin als freie Aminosäure ins Blut übertritt oder noch peptidartig gebunden ist, muß offenbleiben.³ Durch Aufschluß des Thyreoglobulins mit einer Schilddrüsenprotease bleibt nämlich der größte Teil des Hormonjods in einer Peptidfraktion.³

Die stufenweise Biosynthese der Schilddrüsenhormone kann man leicht an Abb. 9 verfolgen. Da bei der gesunden Schilddrüse der Gesamtjodgehalt gleich bleibt, muß ebensoviel Jodid in die Drüse hineinfließen wie Thyroxinjod herauskommt. Jod fließt also durch die Schilddrüse hindurch im Sinne eines Fließgleichgewichtes (v. Bertalanffy). Aber der Fluß ist nicht überall gleich breit: in den Strom sind kleinere und größere Seen (Becken) eingeschaltet, in denen das Jod langsamer fließt und Schluchten, die sehr rasch durchflossen werden müssen. In diesen ungleich großen Becken sammelt sich wie in einem Zwischenlager jeweils etwas von dem Halbfertigfabrikat, so daß man in der Schilddrüse die Zwischenformen der Hormonsynthese findet, die Jod in verschiedenen Formen gebunden tragen. Alle diese Zwischenlager stellen in gewissem Sinne Jodreserven dar.⁶

Die Vorstellung einer Fließbandfertigung der Schilddrüsenhormone kommt der Wirklichkeit recht nahe. Beim Gesunden ist dabei das Fließband in ganzer Länge in jedem einzelnen Bauelement der Schilddrüse ausgebildet. Ein solches stellt den Sektor eines Follikels dar und besteht aus den funktionell zusammengehörigen Gliedern: Thyreozyt → Kolloid → Thyreozyt → Blutkapillare (Thyreon) (vgl. Abb. 10). Die Betrachtung der Biosynthese als Fließbandfertigung läßt die fördernde und hemmende Wirkung von Arzneimitteln recht gut verstehen.

Thyreotropin fordert die Jodidbindung an der Jodmase. Bei der Fließbandproduktion wird das Band dadurch in ganzer Länge verbreitert. Zum Schluß tritt daher auch vermehrt Thyroxin in den Kreislauf über. Kommt zuviel Jodid auf einmal in die Schilddrüse, so tritt eine Selbsthemmung der Hormonsynthese ein.

¹ *Rerabel* (1952)

² *Grab* (1933)

³ *Salter* *et al.* (1955)

⁴ *Klein* (1953a)

McQuillan *et al.* (1954)

⁵ *Grab* (1933)

⁶ vgl. Abb. 9

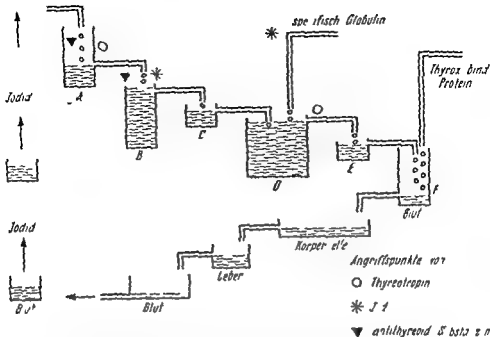


Abb 9

Schematische Darstellung der einzelnen Schritte A—E bei der Bio Synthese der Schilddrüsenhormone — Die Reaktionsgefäße (im Text S 21 ff als Becken bezeichnet) A bis E liegen in der Schilddrüse und durch ihre verschiedene Größe soll ungefähr die Menge der Zwischenprodukte angedeutet werden — Die Angriffspunkte von Thyreotropin, Jod und antithyreoidalen Stoffen sind eingetragen

- Jodide im Serum
- Jodnase die Jodide sammelt
- Jodase die Jodide oxydiert und in Tyrosin einbaut
- Kondensation der Diodityrosine zu Thyroxin
- Bildung von Thyroglobulin
- Seine Stapelung im Kolloid des Follikels
- Proteolyse des Thyroglobulins
- Thyroxin (peptid) g tragen von Inter α Fraktion im Blutsrum

Bei der Hypertyreose besteht Kurzschluß zwischen d und g, da die Bildung von Globulin offenbar ungenügend ist. Behandlung mit hohen Dosen Jod aktiviert die Globulinbildung und die Speicherung eines hormonarmen Sekrets im Kolloid bei f.

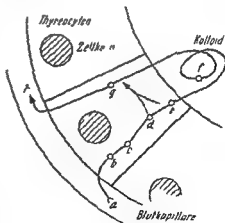


Abb 10

Funktionseinheit in Schilddrüse (Thyreon) Schema des physiologischen Wegs von Jod bei der Biosynthese der Schilddrüsenhormone

Dies beruht darauf, daß überschüssig ankommendes Jodid nicht mehr vollständig von der Jodinase in A (Abb 9) gebunden und dort aktiviert werden kann. Auch die Jodase in B nimmt Jodid auf, nämlich das bereits aktivierte aus A. Überschüssiges Jodid gelangt nun unter Überspringen von A gleich zu B, wird dort abgelagert und nimmt so dem von A ankommenden aktivierten Jodid den Platz weg. Gewöhnliches Jodid verdrängt also an der Jodase das bevorzugte (aktivierte) Jodid. Da aber die Jodase nur aktiviertes Jodid verarbeiten kann, kommt die ganze weitere Synthese ins Stocken, weil das Jodid nicht gegen die Richtung des Fließbandes verarbeitet werden kann.

Ein Beispiel aus dem Alltagsleben kann diesen Vorgang verdeutlichen. Wenn man B bei einer Fließbandarbeit Holzkaestchen lackiert werden sollen, so gliedert man diesen Vorgang in eine Kette von 3 einzelnen Arbeitsschritten. Zuerst wird die Außenseite gereinigt, am 2. Arbeitstisch wird die gereinigte Fläche lackiert und am 3. Platz der Lack eingebraunt. Wird an allen 3 Plätzen gleich rasch gearbeitet, kommt es zu keiner Stockung. Werden aber dem 2. Arbeitstisch plötzlich von der Seite her viele rohe Kästchen zugeschoben, so müssen sie zwar angenommen werden, weil auf dem Tisch noch Platz ist, sie können aber nicht lackiert werden, weil sie nicht vorher außen gereinigt waren. Dadurch wird die Arbeit am 2. Tisch blockiert. Der Rückweg zum 1. Arbeitstisch ist versperrt, weil das Fließband nur in der Gegenrichtung läuft.

Auch dieser Vorgang der Verdrängung des aktivierten Jodids durch andrängen den Überschuss von nicht aktiviertem Jodid ist ein Fall von kompetitiver Hemmung, der selbstverständlich reversibel ist und sofort aufhört, wenn die Konzentration der andrängenden Jodidionen zurückgeht. Auf diese Weise bildet sich ein Gleichgewicht aus (Homöostase). Drängt sich zuviel Jodid auf einmal in die Schilddrüse, so kommt es daher so lange zur Selbsthemmung der Hormonbildung, bis sich die Gleichgewichtslage wieder eingestellt hat, also ankommendes Jodid und Hormonbildung sich ungefähr die Waage halten.

Jodid im Überschuss hemmt also die Thyroxinbildung. Man spricht von einer Selbstregulation der Hormonsynthese, die auch bei der thyreotrop entzündelten Hyperthyreose noch wirksam geblieben ist (Abb 9).

Rhodauid (Thiozyanat) im Überschuss hemmt ganz spezifisch die Jodidbindung an der Jodinase, da das Rhodauid als Pseudohalogen das Jodid aus seinen Haftstellen an der Jodinase verdrängen kann. Rhodauid wird ganz elektiv in der Schilddrüse angereichert (Abb 9).

Perchlorat im Überschuss wirkt ganz entsprechend wie Rhodauid und verdrängt das Jodid aus seinen Haftstellen an der Jodinase.

Thioharnstoffderivate (antithyreoidale Substanzen) (Abb 9) blockieren die fermentative Oxydation des Jodids und den Einbau des Jods in Tyrosin bei B. Entscheidend ist dabei die Bildung von Komplexen zwischen dem Kupferatom der Jodinase und dem zweiwertigen Schwefelatom der antithyreoidalen Substanzen. Jodinase enthält Kupfer in der Gesamtschilddrüse 0,15 mg Cu auf 100 g Frischgewicht¹. Im Gegensatz zu den oben erwähnten Hemmungsvorgängen handelt es sich hier nicht um eine Verdrängung, sondern um eine echte Blockierung, die daher irreversibel ist. Erst wenn das S-Atom des blockierenden Thioharnstoffderivats vollständig zu Sulfat oxydiert ist (wozu einzig die Schilddrüse befähigt ist) und wieder ausgeschieden ist, kann sich die Jodase durch Neubildung regenerieren.

¹ Helleke (zusammenfassende Darstellung 1964)

In der gesunden Schilddrüse sind zwei Drittel des gesamten Jods an Thyroxin gebunden rund ein Drittel liegt als Hormonjod vor und verteilt sich hauptsächlich auf Thyroxin Tri und Dijodthyronine anorganisches Jod findet sich regelmäßig über nur in kleinen Mengen¹ Bei Erkrankungen der Schilddrüse können sich die Mengenanteile der jodhaltigen Stoffe in der Schilddrüse gegenüber der Norm sehr verändern

III Beim Gesunden sezerniert die Schilddrüse überwiegend Thyroxin und wenig Trijodthyronin Ob die Schilddrüse im Bedarfsfall die sezernierten Anteile von Thyroxin oder Trijodthyronin variieren kann ist noch unbekannt Wahrscheinlicher ist daß Leber bzw. Peripherie das Mengenverhältnis beider Wirkstoffe regeln können

Aus der Schilddrüse gelingt nun Thyroxin in einer Menge von 0.25 mg Thyroxin/m Körperoberfläche in den Blutkreislauf konstant für alle Säugetiere unter Standardbedingungen Ob dieses aus den Thyreozyten ins Blut sezernierte Thyroxin in freier oder noch gebundener Form vorliegt ist noch nicht entschieden Endogenes Thyroxin verhält sich nämlich physikochemisch anders als das in physiologischen Konzentrationen zugesetzte Thyroxin Auch die Extrahierbarkeit des Thyroxins aus dem Plasma mit Butanol schließt eine Bindung an z. B. gewisse Aminosäuren nicht aus Thyroxin kreist im Blut als proteingebundenes Jod (PBI = protein bound iodine) Es wird getragen von einem spezifischen Serum Globulin (isoelektrischer Punkt pH = 4) das sich bei der Elektrophorese zwischen die α_1 und α Globuline des Serums einordnet (= Inter α Globulin²) Dieser Thyroxinträger der als Schleppersubstanz wirkt hat nur begrenzte Tragfähigkeit diese ist bei Gesunden nur halb ausgenutzt bei der Hypothyreose noch weniger bei der Hyperthyreose dagegen vollständig Wird sie überschritten so wird Thyroxin auch von Serumalbumin getragen Da die Menge der zur Thyroxinbindung fähigen Serumweißkörper recht konstant ist kann man aus der Bindungskapazität des Serumproteins die Menge eiweißgebundenen Jods ungefähr abschätzen⁴

Im Blut sind beim Gesunden 4 bis 8 γ proteingebundenes Jod/100 ml Plasma = PBI Der größte Teil davon nämlich 3 bis 6 γ stellt das eigentliche Hormonjod dar von dem 96 im Thyroxin und 4 im Trijodthyronin stecken Da die letzten beiden Hormone in Butanol löslich sind kann man sie aus der Eiweißfällung extrahieren und bezeichnet sie daher als butanolextrahierbares Jod = BFI

Den I est an proteingebundenem Jod 0.5 bis 2 γ stellen Umbauprodukte des Schilddrüsenhormons dar Ein Teil dieser Metaboliten ist im Serum nicht mehr an Eiweiß gebunden

Der Gesamtjodgehalt des Serums ist natürlich höher da gemäß dem Schema des Jodkreislaufs auch die in der Schilddrüse fließenden Mengen Nahrungsjodid etwa 0.5 bis 2 γ Jod/100 ml Serum sowie die Abbauprodukte des verbrauchten Thyroxins etwa 0.5 γ Jod im Serum mitgeführt werden Die Erythrozyten enthalten kein bis höchstens 0.5 γ Jod/100 ml Blut

¹ Auhau (zusammenfassende Darstellung 1952)

² Robbins cs (1955a)

³ Robbins cs (1955b)

⁴ Albright cs (1950)

Horst (1954a)

⁵ Klein (1953a)

Vgl Tabelle der Jodfraktionen im klin Teil S 137

IV Die mit dem Blut kreisenden Schilddrüsenhormone gelangen nun in jede Zelle des Körpers* Der sofortige Übertritt in die Zelle gelingt nur dem nicht an Protein gebundenen Thyroxin Deshalb muß das Thyroxin zunächst von seinem

Tabelle 1
Der Jodgehalt von Organen in $\gamma/100$ g frisches Organ

| | Mensch* | | Kaninchen* |
|--------------------|-------------|--------------|------------|
| | Erwachsener | Neugeborener | |
| Schilddrüse | 8000—20000 | 200 | 16000 |
| Extremwerte | 2000—0000 | | |
| Ovar | 741 | 138 | 700 |
| Haut | 300—00 | | |
| Muskeln | 1—230 | | |
| Milz | 61 | 29 | 70 |
| Leber | 57—84 | 17 | 14 |
| Herz | 53 | 12 | 20 |
| Lunge Gehirn Niere | 20—20 | | |
| Hypophyse | 10 | | |
| Blut | 92* | | 30 |

Nebennieren Thymus und Epithelkörperchen haben pro Gramm Gewebe höheren Jodgehalt als Leber Niere Herz und Gehirn

Trägerprotein abgelöst werden (gegebenenfalls Thyroxin auch aus dem Peptidmolekül herausgespalten werden) was den Hormonstrom in die Zellen wesentlich verlangsamt* (Diesen Vorgang konnte man mit der Entsicherung eines Zundkörpers vergleichen) Solange Thyroxin noch im Proteinverband steckt kann es offenbar nicht aus den Blutkapillaren austreten denn Perikardflüssigkeit und Liquor sind sehr arm an Schilddrüsenhormon (normal 0.122 γ PBJ/100 ml Liquor) Trijodthyronin tritt rasch in die Zellen ein da es ja nicht mit Protein verbunden ist Trijodthyronin wirkt also wesentlich rascher als Thyroxin Selbst in unjiziertes Thyroxin bleibt im Blut lange nachweisbar erst im Laufe von 60 (4—12 Tagen)

* Vgl Tab 1 und 2

* Aus E Maurer H Ducruet und W Palasoff Münch med Wschr 1927 271 und H M Pauen Biochemisches Taschenbuch III 816 818 821 829 832 834 Springer 1926

* Aus E Maurer und H Ducruet Biochem Zschr 193 356 (1923)

Die in der Tabelle angegebenen Werte stellen Mittelwerte aus 5 bis 12 Beobachtungen dar Eine vorherige Jodbehandlung war sicher ausgeschlossen

* Gesamtjodgehalt des Blutes besteht aus wechselnden Mengen Jodiden und einem relativ konstanten Betrag an proteingebundenem Jod dessen Menge von der Funktion der Schilddrüse abhängt

Normal 3—7 γ , mit Extremwerten von 2—8 γ

Hypothyreose < 2 γ

Hyperthyreose > 7 γ

Der hohe Jodgehalt der Ovarien ist seit 1890 bekannt (Schirger zitiert nach Maurer Ducruet und Palasoff Münch med Wschr 1927 271) Bei niederen Tieren enthält das Ovar im ganzen dreimal mehr Jod als ihre Schilddrüse

* Salter (zusammenfassende Darstellung 1930)

sinkt seine Menge auf die Hälfte Thyroxin wirkt also sehr nachhaltig! Die biologische Halbwertszeit von Trijodthyronin ist dagegen nur 2-7 Tage (1-4 Tage)

Thyroxin und Trijodthyronin verteilen sich auch verschieden auf die Organe Thyroxin sammelt sich hauptsächlich in Leber und Niere während Trijodthyronin

Tabelle 2
Der Jodgehalt der menschlichen Organe

| | Gesamtjodgehalt im Organ in mg | Anteil am Jodgehalt des Gesamtorganismus |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Muskulatur | 10-20 | 50 |
| Schilddrüse | 6-10 | 20 |
| Haut | 2-5 | 10 |
| Skelett | 1-3 | 6 |
| Blut | 0.5-1 | 2 |
| Rest | 0.5-6 | 12 |
| Summe | 20-100 | 100 |

Aus Goster Subcommittee Med Res Council Lancet I 107 (1944)

von anderen Organen spezifisch angereichert wird. In Muskel und Hypophyse findet sich freies Trijodthyronin, in Leber, Niere und Blut dagegen ist Trijodthyronin in einem (noch unbekannten) Konjugat gebunden, das sich durch verdünnte Säure leicht zerlegen läßt¹. Diese Befunde werden so gedeutet, daß in der Leber aus Thyroxin erst Trijodthyronin gebildet werden muß, das dann seinerseits in der Peripherie zur Wirkung gelangt. Nach dieser Auffassung kommt auch der Leber eine entscheidende Rolle zu bei der Steuerung der peripheren Wirkung mit der Schilddrüsenhormone.

In der Körperzelle kommen nun die Schilddrüsenhormone dadurch zur Wirkung, daß sie an deren spezifischen Rezeptoren angreifen. Die Stoffwechsel

Abb 11 Schema des physiologischen Wegs von Schilddrüsenhormon in der peripheren Körperzelle

h) Thyroxin getragen von Inter- α -Fraktion

i) Thyroxin ist frei geworden und tritt in die Zelle ein

k) Thyroxin Esigsäure Homologes

l) TETPAC oder TPIAC Verbindung mit empfindlichem Substrat an Mitochondrien

m) Thyroxin Brenztraubensäure Homologes

n) Depodierung Bildung von Jodid

o) Metabolit tritt aus der Zelle aus

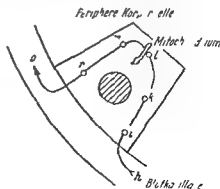


Abb 11

¹ Gross et al (1957)

Vgl. Tabelle der Jodfraktionen im I. h. Teil S. 137

IV Die mit dem Blut reisenden Schilddrüsenhormone gelangen nun in jede Zelle des Körpers*. Der sofortige Übertritt in die Zelle gelingt nur dem nicht an Protein gebundenen Thyroxin. Deshalb muß das Thyroxin zunächst von seinem

Tabelle 1
Der Jodgehalt von Organen in γ /100 g frisches Organ

| | Mensch ¹ | | Kaninchen ² |
|--------------------|---------------------|--------------|------------------------|
| | Erwachsener | Neugeborener | |
| Schilddrüse | 8000—20000 | 250 | 16000 |
| Extremwerte | 2000—50000 | | |
| Ovar | 741 | 133 | 700 |
| Haut | 300—500 | | |
| Muskeln | 17—230 | | |
| Milz | 61 | 29 | 70 |
| Leber | 57—94 | 17 | 14 |
| Herz | 3 | 12 | 20 |
| Lunge Gehirn Niere | 20—25 | | |
| Hypophyse | 10 | | |
| Blut | 0.2* | | 30 |

Nebennieren Thymus und Epithelkörperchen haben pro Gramm Gewebe höheren Jodgehalt als Leber Niere Herz und Gehirn

Trägerprotein abgelöst werden (gegebenenfalls Thyroxin auch aus dem Peptidmolekül herausgespalten werden) was den Hormonstrom in die Zellen wesentlich verlangsamt⁴. (Diesen Vorgang konnte man mit der Entsicherung eines Zuckerkörpers vergleichen.) Solange Thyroxin noch im Proteinverbund steckt, kann es offenbar nicht aus den Blutkapillaren austreten, denn Perikardflüssigkeit und Liquor sind sehr arm an Schilddrüsenhormon (normal 0.122 γ PBJ/100 ml Liquor). Trijodthyronin tritt rasch in die Zellen ein, da es ja nicht mit Protein verbunden ist. Trijodthyronin wirkt also wesentlich rascher als Thyroxin. Selbst in injiziertes Thyroxin bleibt im Blut lange nachweisbar, erst im Laufe von 6–12 Tagen)

* Vgl. Tab. 1 und 2

¹ Aus E. Maurer, H. Ducrocq und W. Palasoff, *Munch. med. Wschr.* 1927 2: 1 und H. M. Pauen, *Biochemisches Taschenbuch* S. 816, 819, 824, 828, 837, 834, Springer 1936

² Aus E. Maurer und H. Ducrocq, *Biochem. Zschr.* 193 3: 36 (1933)

Die in der Tabelle angegebenen Werte stellen Mittelwerte aus 5 bis 12 Beobachtungen dar. Eine vorherige Jodbehandlung war sicher ausgeschlossen.

³ Gesamtjodgehalt des Blutes besteht aus wechselnden Mengen Jodiden und einem relativ konstanten Betrag an proteingebundenem Jod, dessen Menge von der Funktion der Schilddrüse abhängt.

Normal 3–7 γ mit Extremwerten von 2–8 γ

Hypothyreose < 2 γ

Hyperthyreose > 7 γ

Der hohe Jodgehalt der Ovarien ist seit 1893 bekannt (Schurger zitiert nach Maurer, *Ducrocq und Palasoff, Munch. med. Wschr.* 1927 271). Bei niederen Tieren enthält das Ovar im ganzen dreimal mehr Jod als ihre Schilddrüse.

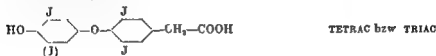
* Salter (zusammenfassende Darstellung 1950)

sierung im ganzen Körper für adrenergetische Impulse herbeiführen kann¹. Ob dieser wichtige Befund auch für den Menschen gültig ist, ist noch nicht genügend erhartet.

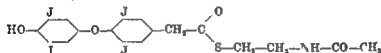
Ein weiterer Metabolit des Thyroxins, nämlich das *Propionsäure Analoge*, das durch Desaminierung entsteht, ist bei der Metamorphose weit wirksamer als Thyroxin, hat aber kaum stoffwechselsteigernde Wirkung.

Als Abbauprodukt des Thyroxins entstehen in der Leber auch das Milchsäure- und Brenztraubensäure Analoge des Thyroxins (vgl. Abb. 12).

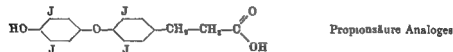
Fettsäure Homologes von Thyroxin



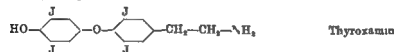
Thyroxin Coenzym A Ester



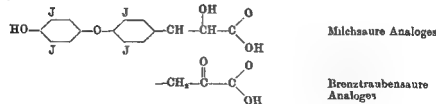
Thyroxin Desaminierung



Decarboxylierung



Oxydation



Glucuronid bzw. (Glucuronsäure) Ester des Thyroxin

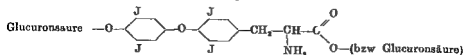


Abb. 12 Formelbilder einiger Umwandlungsformen (Metaboliten) der Schilddrüsenhormone, die auf ihrem Schicksalsweg im Körper entstehen.

¹ Thibault (1957)

steigernde Wirkung tritt aber erst nach einer mehrstündigen Latenzzeit ein. Laßt man aber Thyroxin vorher einige Stunden in Kontakt mit lebenden Zellen und überträgt das so aktivierte Thyroxin dann auf ein zweites Testobjekt, so ist es jetzt sofort und ohne Latenzzeit wirksam¹. Da nun das Essigsäurehomologe² des Thyroxins (vgl. Abb. 12) von allen geprüften Thyroxinabkömmlingen die kürzeste Latenzzeit hat, muß man annehmen, daß die eigentliche Wirkform des Thyroxins sein Essigsäurehomologes ist, das sich mit dem dafür empfindlichen Substrat in der Zelle verbindet. Die schon lange bekannte Aktivierung des Thyroxins besteht danach also in der Umwandlung in seine Wirkform.

Das von der Schilddrüse abgegebene Hormon ist also nur eine Vorstufe seiner letztlich an der Peripherie entstehenden Wirkform. Da diese Wirkform in der Körperzelle beträchtliche Mengen freier Energie verfügbar macht, konnte man sie mit einem explosiblen Zünder eines Sprengstoffes vergleichen. Der Organismus behandelt sie auch entsprechend vorsichtig. Nur die Vorstufe kreist im Blut, sie wird in einer Spezialverpackung transportiert, aus der sie erst am Zielort entnommen und zum Zünden gebracht wird. Da alle diese Vorgänge die Mitwirkung von Gewebsermenten erfordern, kann der Organismus die Wirksamwerden der Schilddrüsenhormone organspezifisch abtufen. Durch einen solchen Verpackungsmechanismus, der nicht in jedem peripheren Organ geöffnet wird, kann das Wirksamwerden des Thyroxins in gewissen Organen (z. B. Schilddrüsenzellen) verhindert werden.

In den letzten Jahren sind immer mehr Beweise, daß die Essigsäure Analoge von Thyroxin (TLTRAC) und Trijodthyronin (TRIAC) tatsächlich die am Substrat der Zelle angreifenden Wirkformen der Schilddrüsenhormone sind. Schon $\frac{1}{1000}$ TRIAC/Minute i.v. injiziert steigert nach wenigen Minuten den Stoffwechsel der intakten Ratte um 15%. TRIAC wirkt am stärksten in fraktionierter Dosis, bei der man die physiologische Sekretion der Schilddrüse nachahmt. Injiziert man TRIAC in unphysiologischen Dosen, so wirkt es toxisch³.

Aus Nieren-Mitochondrien konnte ein lösliches Fermentsystem gewonnen werden, das aus markiertem Thyroxin bzw. Trijodthyronin die Wirkformen TETRAC und TRIAC bildet.

Kürzlich konnte TRIAC in Niere und Muskel nachgewiesen werden, wenn vorher Trijodthyronin in physiologischen Dosen injiziert worden war⁴. Diese chemische Umformung im Körper ließ sich auch noch dadurch beweisen, daß ein an der Carboxylgruppe markiertes Thyroxin injiziert wurde, der markierte Kohlenstoff der abgespaltenen Carboxylgruppe fand sich in der Ausatemungsluft wieder⁵.

In manchen Versuchen an Gewebsschnitten hatte sich die unmittelbare Wirksamkeit von TRIAC und TETRAC nicht erweisen lassen, und damit wurde die biologische Bedeutung von TRIAC angezweifelt. Gewebsschnitte sind aber als biologisches Substrat immer unvollständig, und in neueren Versuchen hatte sich zeigen lassen, daß durch Zugabe von Coenzym A das in jeder intakten Zelle vorkommende schon 10⁻⁶ Trijodthyronin sofort wirksam gemacht werden konnten⁶. Es gibt wahrscheinlich noch weitere biochemische Einwirkungen, durch die Trijodthyronin in TRIAC übergeführt und dadurch sofort wirksam wird.

Auch für das oben erwähnte aktivierte Thyroxin konnte erwiesen werden, daß es sich im Intermediärstoffwechsel durch Decarboxylierung bilden kann. Es ist identisch mit Thyrozamin, das schon mit 10⁻¹⁴ wirksam ist und die Sensibili-

* Das Essigsäurehomologe von Thyroxin wird häufig als TETRAC und das Essigsäurehomologe von Trijodthyronin als TRIAC bezeichnet.

¹ Thibault (1948/50)

² Pitt-Rivers et al. (1935)

³ Thibault (1947)

⁴ Albright et al. (1956)

⁵ Roche (1957)

Klitgaard et al. (1953)

⁶ Barker (1957)

Le Breton et al. (1956)

die Thyroxinwirkung auf das etwa fünffache steigern wurde wenn nicht die Leber weiterhin die Fähigkeit hatte dieses Trijodthyronin zunächst zurück zuhalten und erst nach Bedarf in den Kreislauf abzugeben. Dadurch wird verständlich warum die Thyroxinwirkung Tage bis wochenlang anhält. Wahrscheinlich ist dies nicht die einzige biochemische Umwandlung durch die Thyroxin wirksamer werden kann. Wie bei jeder andern Aminosäure bestehen auch beim Thyroxin vielfache Möglichkeiten mit andern Stoffen Derivate mit charakteristischer Wirksamkeit zu bilden¹. Überdies fand man in Leber und Niere aber auch im Blutplasma eine unbekannte Verbindung² aus der sich durch verdünnte Säure Trijodthyronin b abgespalten läßt. Andererseits kann bei der Dejodierung des Thyroxins auch Trijodthyronin c entstehen das wenig wirksam ist.

Außerdem kann die Leber noch weiter dejodieren insbesondere die ihr aus der Peripherie zufließenden Thyroxinbruchstücke wie das Brenztraubensäureanaloge³ dessen Jodatome verglichen mit Thyroxin labiler geworden sind.

Endlich bildet die Leber mit Thyroxin oder seinen Abkömmlingen auch Verbindungen mit Glukuronsäure (Glukuronide mit glykosidischer Verbindung bzw. Glukuronsäureester) Abb. 12 die mit der Galle in den Darm ausgeschieden werden^{4, 5}. Diese werden dann im Darm wieder gespalten das Thyroxin wieder resorbiert und über die Leber neu verteilt. Thyroxin und seine Abkömmlinge unterliegen also einem enterohepatischen Kreislauf von dessen Ausmaß die Versorgung der Körperperipherie mit Schilddrüsenhormon abhängt, ist. Schreibt man der Leber eine aktive Rolle in diesem enterohepatischen Kreislauf zu so erkennt man daß ihr damit auch eine Steuerungsfunktion für die Auswirkungen der Schilddrüsenhormone zukommt (vgl. S. 29 und 51).

Das Jod kehrt also nach einem Kreislauf wieder in die Schilddrüse zurück. Je nach der Versorgung mit exogenem Jod ist der Anteil des zurückreisenden Jods verschieden und liegt zwischen $\frac{1}{2}$ und $\frac{4}{5}$ des täglichen Jodumsatzes⁶. AbgebrUTES Thyroxin wird beim Menschen überwiegend mit dem Harn ausgeschieden nur zu etwa $\frac{1}{2}$ durch den Kot natürlich etwas wechselnd mit der Kost. Bei Überschüttung mit Thyroxin wird der in Galle und Kot ausgeschiedene Anteil immer größer.

Die Schilddrüse enthält bemerkenswert viel Inosit sowie Zitronensäure als Zeichen ihres lebhaften Stoffwechsels. Auch Thymothyrine sind aus Schilddrüsen gewonnen worden (vgl. S. 56). Im Gegensatz zu den jodhaltigen Stoffen ist die Bedeutung dieser jodfreien Bestandteile bisher noch wenig untersucht worden.

3 Pathologie des Jodstoffwechsels

Die Pathologie des Jodstoffwechsels ist nicht in so vielen Einzelheiten bekannt wie seine Physiologie. In den Tabellen im klinischen Teil sind die Jodwerte bei den wichtigsten Schilddrüsenerkrankungen angeführt. Wir betrachten den

¹ Barker (1957)

² Gross et al. (1957)

³ Roche et al. (1954)

⁴ Kraye (1928)

⁵ Junkmann (zusammenfassende Darstellung 1957)

Leah (1955)

Diese drei Thyroxin Metaboliten nämlich TRIAC Thyroxamin und das Propionsäure Analoge haben also auffällig hohe Wirksamkeit bei Spezialaufgaben. Dies läßt daran denken, daß die gesamte thyreomimetische Wirksamkeit sich zusammensetzt aus Einzelwirkungen bestimmter Thyroxin Metaboliten, daß diese Einzelwirkungen in den Organen verschieden stark sein können bzw. vom Organismus nach dem jeweiligen Bedarf abgestuft werden können. Für den Geunden ist dabei natürlich die Annahme einer zentralen Steuerung notwendig, damit diese Einzelwirkungen biologisch für den Gesamtorganismus sinnvoll werden. Ob man diese sehr bestechende Konzeption über die thyreomimetischen Teilwirkungen therapeutisch wird ausnutzen können, muß der Zukunft überlassen bleiben.

Untersuchungen über die physiologische Entstehung der Thyroxinmetaboliten sind sehr erschwert, da es sich immer um kleinste Mengen der Wirkstoffe handelt und die Grenzen aller bekannten analytischen Verfahren schon erreicht sind. Eine etwa während der Aufarbeitung eintretende weitere Umwandlung der Stoffe kann nie ganz ausgeschlossen werden. Daher gründet sich die hier entwickelte Arbeitshypothese mehr auf Indizienbeweise, nämlich auf die pharmakologische Untersuchung der synthetisch dargestellten Metaboliten, als auf deren Nachweis im Gewebe.

VI Thyroxin und Trijodthyronin bzw. TETRA C und TRIAC, die in der Zelle gewirkt haben, werden letztlich unwirksam gemacht. Daß ein solcher Vorgang stattfinden muß, leuchtet ein, da ja die Wirkung von jeder Einzelgabe Thyroxin oder Trijodthyronin wieder abklingen und das Rezeptorsystem für einen neuen Thyroxinreiz wieder ansprechbar sein muß. Tatsächlich wird bei hoher Aktivität der Organe mehr Thyroxin verbraucht, z. B. bei Muskelarbeit.¹

Periphere Gewebe können mit Hilfe einer Dejodase 2 und mehr Jod Atome abspalten, die dann als Jodid wieder in die Schilddrüse zurückkehren oder durch die Niere ausgeschieden werden. Auf diese Weise werden Schilddrüsenstoffe völlig unwirksam. Bei der biochemischen Oxydation in der Alanin Seitenkette entstehen die oben erwähnten Metaboliten des Thyroxins und auch das Brenztraubensäure Analoge.

VII Das Blut, das aus der peripheren Körperzelle kommt, enthält also neben Jodiden auch noch Thyroxinbruchstücke mit organisch gebundenem Jod, die dann spezifisch in der Leber angereichert werden. Außerdem enthält es Thyroxin Metaboliten, die spezifische Auswirkungen in andern Organen haben können, z. B. auch in Hypothalamus oder Hypophyse oder andern Steuerungszentren. Und endlich enthält es jodfreie Metaboliten des thyreogen gesteigerten Stoffwechsels, die ebenfalls Sekundärwirkungen haben können (vgl. S. 54).

VIII Lymphgewebe und Thymus im adulten Schilddrüsenstoffwechsel besonders gut und bilden dabei die Propionsäure und Milchsäure Analogen des Thyroxins, die nicht mehr stoffwechselwirksam sind. Eine besondere Stellung kommt der Leber zu. Aus Versuchen mit markiertem Thyroxin weiß man, daß sich dieses und seine Metaboliten für viele Tage in der Leber anreichern² und dabei verschiedene biochemische Umwandlungen durchmachen. Einmal kann die Leber wie die meisten peripheren Gewebe³ auch Thyroxin zu Trijodthyronin dejodieren, wodurch sich

¹ Escobar *et al.* (1956)

² Albert *et al.* (1949)

³ Tata *et al.* (1957)

zu Lande und der Weg von B nach C ist fehlerhaft. Auch diese Störung kann angeboren oder weit häufiger erworben sein.

Sind diese beiden Störungen angeboren, so beruhen sie darauf, daß die Schilddrüsenfunktion auf einer embryonalen Entwicklungsstufe stehen geblieben und nicht ausgereift ist¹. Denn im Zug der totalen Evolution bildet sich in der Schilddrüse zuerst die Jodidbindung² aus, dann tritt die Fähigkeit zur Bildung von Monojod- und nachher auch von Dijodtyrosin ein, erst viel später entwickelt sich dann die Fähigkeit zur Synthese von Thyroxin und Trijodthyronin.

Da bei den beiden eben genannten Fehlleistungen der Schilddrüse der Bedarf der Körperperipherie normal ist, kommt es natürlich zu Erscheinungen von Hypothyreose bzw. Myxodem. Auf Gaben von Thyroxin reagiert die Schilddrüse mit Verkleinerung, sie gehorcht also noch dem thyreotrop gesteuerten Regelkreis.

Mit dieser partiellen Insuffizienz in der Hormonbildung kann auch das Vorkommen von Kropf ohne exogenen Jodmangel erklärt werden, und ebenso auch das Versagen der Jodprophylaxe in individuellen Fällen endemischen Kropfes (s. S. 57/104). Die partielle Insuffizienz der Hormonbildung in der Schilddrüse wäre in solchen Fällen konstitutionell oder genetisch bedingt.

Bei Operationen, Behandlung mit Radiojod und bei der Thyreoiditis kann natives Thyreoglobulin in den Kreislauf kommen und dort nachweisbar werden. Es wird innerhalb von Stunden auch im Serum in wirksames Thyroxin umgewandelt.

Bei der radiologischen Funktionsdiagnostik mit Belastung durch Thyroxin bzw. Thyreotropin zeigen sich die pathologischen Abweichungen im Jodstoffwechsel sehr eindrucksvoll. Den mannigfachen klinischen Krankheitsbildern kann immer ein besonderer Typus eines gestörten Jodstoffwechsels zugeordnet werden, wie das im klinischen Abschnitt im einzelnen besprochen wird. Daraus ergeben sich Diagnose und Therapie.

Bei der Hyperthyreose ist der Gesamtjodgehalt der Schilddrüse wesentlich geringer als normal, die Hormonausschüttung aber manchmal bis auf das 10fache gesteigert, der Hormonabbau in der Peripherie meist aber nur wenig beschleunigt. Daraus ergibt sich, daß der Umsatz des Jods in der Schilddrüse wesentlich schneller verlaufen muß als bei Gesunden, und daß der Basedowiker dauernd Jod verliert (Abb. 13 und 14).

Auch bei der Hypothyreose muß das Jod rascher als beim Gesunden in der Schilddrüse umgebaut werden, weil dieses Organ entweder überhaupt viel zu wenig Jod besitzt oder erhält, oder weil ihr Produkt biologisch so minderwertig ist, daß dauernd ein Hormondefizit in der Peripherie besteht. Einzelheiten der Behandlung siehe im klinischen Teil.

III. Auch in dem aus der Schilddrüse ausfließenden Blut zeigen sich pathologische Abweichungen. Jene spezifischen Inter- α -Globuline (und Albumine), die Thyroxin tragen können, sind auch im Serum schilddrüsenloser Kinder vorhanden und können mit zugesetztem Thyroxin beladen werden. Bei Schwangerschaft und Nephrosen sind jene Serumweißkörper vermehrt, die fähig sind

¹ Trunn 1 cs (1955)

Jodstoffwechsel wieder auf seinen verschiedenen Schauplatzen nach dem gleichen Schema wie im vorstehenden Kapitel

I Die Jodidzufuhr ist bei exogenem Jodmangel natürlich vermindert. Es wird dann sehr wenig Jodid im Harn ausgeschieden, ein charakteristisches Zeichen zur Beurteilung der Jodversorgung. Bei Myxödem ist die Jodidausscheidung durch die Niere auch bei Jodidzulagen verlangsamt. Der Klüwert der Schilddrüse für Jodid hängt stark von ihrem Funktionszustand ab. Der Normalwert von etwa 20 ml (7 bis 42 ml) kann bei Hyperthyreose auf 85 bis 500 ml ansteigen. Bei dieser Krankheit wird also die Niere im Wettstreit um das Jodid von der überaktiven Schilddrüse erheblich übertroffen.

II Die Jodidraffung durch die Schilddrüse ist bei Erkrankungen meist erhalten geblieben. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt sie aber ab und hat beim 70-jährigen nur noch $\frac{2}{3}$ des Wertes der 25-jährigen. Der gesamte Jodumsatz in der Schilddrüse ist wegen ihres im Alter verringerten Jodbestandes beschleunigt, damit der Bedarf in der Peripherie noch gedeckt werden kann (vgl. S. 11).

Der Jodgehalt der Schilddrüse wechselt regional mit der Versorgung an Jodid, sehr stark und ist daher für die Pathologie der Schilddrüse wenig charakteristisch. Bei ihren meisten Erkrankungen ist der Gesamtjodgehalt gegenüber gesunden Kontrollpersonen in ähnlicher Lebenslage vermindert.

Bei experimentellem Jodmangel kommt es stets zur Vergrößerung der Schilddrüse zum Kropf (vgl. S. 57–100); dabei findet man in der Schilddrüse mehr Monojodtyrosin als Dijodtyrosin¹.

Bei Karzinom der Schilddrüse oder nach Behandlung mit Methylthiouracil findet man Spuren jodhaltiger Verbindungen, die beim Gesunden fehlen². Ob sie wirksam sind, weiß man noch nicht und daher ist auch ihre pathologische Bedeutung unbelannt.

Die Bildung von Thyroxin in der Schilddrüse kann an gewissen Stufen gestört sein, so daß sich mehr als normal Zwischenprodukte anhaufen. Bisher hat man zwei Typen von Fehlleistungen kennen gelernt:

a) Angeborene oder erworbene Ineffizienz der Jodisation³. Sie wird erkannt bei der Chromatografie von Serum und Harn in den hohen Jodidwerten bei nur Spuren von Dijodtyrosin und dem völligen Mangel von Thyroxin und Trijodthyronin. Im normalen Harn dagegen findet man wenig Jodide, Thyroxin und Trijodthyronin und nur sehr geringe Mengen von Dijodtyrosin. Die kropfig vergrößerte Schilddrüse leistet also den Schritt von A zu B (siehe Abb. 9) nicht genügend.

b) Fehljodisation⁴, also qualitativ falsche Verwertung des Jods bei erhalten gebliebener oder sogar gesteigerter Jodidbindung. In solchen Strumafällen findet man im Chromatogramm des Harns Jodide und reichlich Dijodtyrosin und außerdem atypische jodhaltige Substanzen. Dabei verläuft die Jodisation nicht

¹ Leloup *cs.* (1955)

Roche (1951)

Stanley (1956)

⁴ Stanbury *cs.* (1950)

Werner *cs.* (1957)

IV Beim Hypometabolismus müssen wir auch mit einer Störung rechnen beim Übertritt von Thyroxin in die Zelle. Der physiologische Vorgang, durch den Thyroxin von seinem Proteinträger abgehangt wird, ist in diesen Fällen verzögert oder gänzlich unmöglich. Nur Trijodthyronin kann, da es im Serum kaum gebunden ist, in die Zelle eindringen. Nachdem es dort zur Wirkung gekommen ist, kann jetzt auch Thyroxin von seinem Träger abgelöst in die Zelle eindringen und wirken. Trijodthyronin ist in diesem Fall der Schrittmacher für Thyroxin. Ob diese behinderte Auswirkung des Thyroxin beim Hypometabolismus noch im Blut beim Durchtritt durch die Zellmembran oder erst in den Zellen eintritt, ist bis jetzt noch nicht untersucht.

V Welche Voraussetzungen bei den Mitochondrien erfüllt sein müssen, damit die Schilddrüsenhormone an ihnen wirksam werden können, ist noch völlig unbekannt. In Körperteilen, die schlecht mit Blut versorgt sind, in gelähmten Gliedmaßen usw. wirken sich Schilddrüsenstoffe wenig aus. Dies kann natürlich auch auf der unzureichenden Fermentausstattung solcher Gewebe beruhen.

VI bis IX Die wichtige Aufgabe der Leber bei biochemischer Umformung und Abbau der Schilddrüsenhormone ist bei schweren Lebererkrankungen gestört. Daher findet man die Chloronsäurekonjugate von Thyroxin und seinen Verwandten, die die Leber hätte bilden müssen, in solchen Fällen weder in der Leber noch im Blutplasma¹.

X Bei Lipoid Nephrose enthält der Harn neben Jodid auch proteingebundenes Jod. Thyroxin wird also samt seinem Proteinträger in den eiweißhaltigen Urin ausgeschieden und zwar manchmal in solchem Ausmaß, daß der kranke Erscheinungen von Hypothyreose zeigt, obwohl seine Schilddrüsenfunktion beträchtlich gesteigert ist¹. Daß bei älteren Personen der Jodumsatz erhöht ist — und daher auch der Jodidgehalt in Serum² und Harn — wurde schon erwähnt (vgl. S. 9).

4 Extrathyreoidale Bildung von Schilddrüsenhormonen^{3, 4}

Schon bei der Biogenese (S. 20) war erwähnt worden, daß Thyroxin aus Jodid und Tyrosin durch nur zwei bestimmte Oxydationsschritte entstehen kann⁵. Die Bedingungen für einen solchen Vorgang sind nicht auf die Schilddrüse beschränkt. Auch aus Casein, dem elementares Jod zugesetzt wurde, ließ sich Thyroxin isolieren. Im Organismus ist eine Thyroxinbildung auch ohne Schilddrüse möglich und sicher erwiesen (oben von 1000 γ Jod wirken dann ebenso stoffwechselsteigernd wie 0,2 γ Thyroxin^{6, 7}). Bei der günstigen Wirkung einer Jodbehandlung tuberkulöser oder leistischer Geschwüre⁸ die Jod beträchtlich anreichern kann, also eine lokale (extrathyreoidale) Bildung von Schilddrüsenhormon, die die Heilung begünstigt, nicht ausgeschlossen werden. Antithyreoidale Stoffe blockieren aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften auch die extrathyreoidale Thyroxinbildung (S. 98).

¹ Iannotti (1957)

Alev (1954)

Farler (zusammenfassende Darstellung 1951)

Klitgaard *cs* (1951)

² Rawson (zusammenfassende Darstellung 1953)

³ Charloff *u.* (1943)

⁴ Purves *cs* (1946)

Wadé (1958)

⁵ Haldebrandt (1923)

⁶ Hess (1924)

⁷ Lorb (1917)

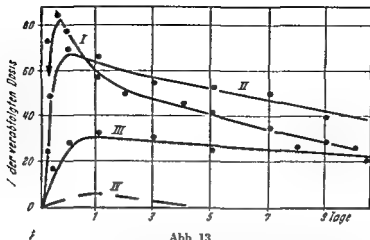


Abb 13

Zeitlicher Verlauf der Bindung von Jod in der Schilddrüse bei Gesunden und Kranken gemessen nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Natriumjodid

- I Kranke mit schwerer Hyperthyreose
- II Kranke mit Hyperthyreosen mittleren Grades
- III Gesunde
- IV Kranke mit Myxodem

Aus W Horst Klin Woch 1952 439

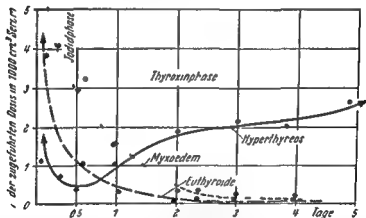


Abb 14

Zeitlicher Verlauf des Jodgehaltes im Serum bei Gesunden und Kranken gemessen nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Natriumjodid. Man erkennt eine Jodid Phase am ersten Tag und die darauf folgende Thyroxin Phase

Aus W Horst Klin Woch 1952 439

Thyroxin zu binden bei Unterernährung sind sie dagegen vermindert. Daher besteht in diesen Fällen eine auffällige Diskrepanz zwischen proteingebundenem Jod und der beobachteten Thyroxinwirkung in der Peripherie¹

¹ Recant es (1952)

und unmittelbar bei Gaben von Thyroxin kommt es nach der bekannten Latenzzeit zu einer Stoffwechselsteigerung die sich aus den folgenden zwei Summanden zusammensetzt. Der Wirkung des Thyroxin allein und der des Adrenalins für dessen Wirkung die peripheren Zellen sensibilisiert worden sind. Bei Gesunden und Kranken ist der Grundumsatz immer eine Summe die sich aus der stoffwechselsteigernden Wirkung von Thyroxin und der adrenergischen Impulse additiv zusammensetzt. In pathologischen Fällen brauchen beide Summanden nicht gleichmäßig verändert zu sein.

Es ist noch nicht entschieden ob zu dieser Sensibilisierung für die Adrenalinwirkung nur Thyroxin oder auch seine peripher entstehenden Metaboliten (z. B. Thyroxamin) fähig sind. Da sich markiertes Hormonjod in der Gegend des Sympathikuszentrums im Hypothalamus anreichert nachweisen läßt wird die Annahme gestützt daß das Sympathikussystem durch Finwirkung auf sein Zentrum sensibilisiert wurde.

Dinitrophenol ist jedenfalls zu dieser Sensibilisierung für adrenergische Effekte nicht befähigt.

Die Schilddrüsenhormone (oder ihre Metaboliten) können also durch ihren zerebralen Effekt ihre übrigen Auswirkungen verstärken und der Verstärkungsfaktor kann dabei wichtiger werden als die primäre Wirkung in der untergeordneten Körperperipherie.

Diese im Zentralnervensystem liegenden Wirkungsfelder des Thyroxin sind aber klein so daß ihre Erregung den dauernd großen Gesamtstoffwechsel des Gehirns nicht nennenswert erhöht. Tatsächlich wird nämlich durch Thyroxin der Sauerstoffverbrauch im Gehirn, Hoden, Milz und Schilddrüse kaum gesteigert, anscheinend fehlen diesen Organen die entsprechenden Rezeptorstellen für Thyroxin. Für Ganglienzellen und generative Zellen erscheint dies biologisch recht sinnvoll.

2. Der biochemische Wirkungsmechanismus

Thyroxin und Trijodthyronin greifen in ihrer Wirkform an den spezifischen Rezeptoren der Mitochondrien der Zellplasma an. In diesen Mitochondrien liegen die Fermentsysteme für Zitronensäurezyklus, Phosphorylierungen und eisenhaltige Atmungskette geordnet nebeneinander und in enger Nachbarschaft.

Für Muskelarbeit, Membrankonstruktionen, chemische Synthesen usw. braucht der Körper Energie die er aus der Oxydation aufgenommener Nährstoffe entnimmt. Da energieverbrauchende und energieliefernde Vorgänge nicht immer mit gleicher Intensität ablaufen muß der Körper vorübergehend Energie speichern damit es weder Engpässe noch Stauungen in der Versorgung gibt. Diese universell verwendbare Speicherform für Energie ist Adenosintriphosphat. Spaltung bzw. Auknüpfung einer Phosphorsäurebindung liefert bzw. verbraucht 9 bis 11 kcal/Mol. Bei der Oxydation der Nährstoffe wird Sauerstoff verbraucht und die bei dieser Verbrennung (Atmungskette) freierwerdende Energie wird zur Bildung von Adenosintriphosphat unmittelbar ausgenutzt da die Phosphorylierungsfermente räumlich daneben liegen. Energetisch kann man den Lebensprozeß als verlangsamte Knallgasreaktion betrachten.

$H_2 + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow H_2O + 34 \text{ kcal}$ Diese kalorische Energie reicht aus um $\frac{34}{9 \text{ bis } 11} = \text{rund } 3$ Phosphorsäurebindungen (mit je 1 Atom P) mit ihren je 9 bis 11 kcal Energiegehalt neu zu knüpfen. Jedem verbrauchten $\frac{1}{2}O_2$ entsprechen also 3 Atome Phosphor im Adenosintriphosphat oder der Quotient P/O beträgt 3/1.

Klemperer (1933)

Zondek es (1956)

5 Spezifität der thyreomimetischen Wirkung

Seit die Konstitution des Thyroxin bekannt ist¹ wurden Stoffe mit ähnlichem Aufbau synthetisiert (Struktur Analoge) und geprüft ob sie thyreomimetisch wirken sind. Keiner der künstlich gewonnenen Stoffe hat dabei Thyroxin oder Trijodthyronin erreicht¹. Wir können also diese Naturstoffe noch durch kein günstiger wirkendes synthetisches Mittel ersetzen.

Verzicht auf 2 Jodatome im Thyroxin vermindert die Wirksamkeit auf den 50 Teil Ersatz der Jod durch Bromatome auf den 20 Teil des Brückensauerstoffs durch Sulfid auf den 5 Teil Blockierung der Hydroxylgruppe drückt die Wirksamkeit herunter ebenso wie Ersatz der Aminoseitenkette durch eine andere polare Gruppierung². Nur das Brom Analoge des Trijodthyronin hat sich bei 2 Kranken mit primärem Myxödem als fast ebenso wirksam erwiesen wie Thyroxin³.

V Fundamentale Wirkungen der Schilddrüsenhormone

1 Ihre pharmakologischen Angriffspunkte

Wie bei jedem andern Arzneimittel ist es auch bei den Schilddrüsenstoffen wichtig zu wissen in welchen Zellen und Organen ihre primären Wirkungen zustandekommen. Dabei läßt sich dann erkennen ob die bei Hyperthyreose eingesetzten Gegenmittel an den gleichen oder wenigstens ähnlichen Angriffspunkten wirksam werden.

Schilddrüsenstoffe in ihrer wirksamsten Form steigern den Sauerstoffverbrauch von isolierten Mitochondrien, gewissen Bakterien, Gewebsschnitten und zwar schon in vitro bereits in kleinsten Konzentrationen und innerhalb 30 Minuten. Diese universelle Wirkung kommt zustande unabhängig von der Zellstruktur, dem Organaufbau, der Nervenversorgung, also auch noch nach Zerstörung aller Nervenbahnen zum Zentralnervensystem. Daraus muß man schließen:

Der primäre pharmakologische Angriffspunkt liegt in der Zelle der Körperperipherie³. Als peripher in diesem Sinn muß jede Zelle gelten, die nicht zur Schilddrüse gehört.

Wenn Thyroxin seine primäre Wirkung in peripheren Organen entfaltet, so hat dies Auswirkungen, die um so umfassender sind, je mehr das betreffende Organ selbst wieder Steuerungsfunktion hat. Auf diese Weise ergeben sich besondere Thyroxinwirkungen, die manchmal zeitlich so früh auftreten oder klinisch so augenfällig sind, daß sie als Angriffsstellen des Thyroxin imponieren. Die wir als sekundär und nachgeordnet bezeichnen wollen. Dies gilt vor allem für die Steigerung der Empfindlichkeit des ganzen Körpers für sympathische Impulse.

Schon sehr kleine Dosen Thyroxin erhöhen ganz spezifisch diese Empfindlichkeit für Adrenalin im Organismus. Adrenalin allein steigert den Stoffwechsel rasch

¹ Harington cs (1927)

² Compton cs (1936)

³ Oberdisse cs (1935/36)

3 Die biologische Wirkungsweise der Schilddrüsenhormone

Der biochemische Wirkungsmechanismus also die Entkoppelung der Atmungskette von der Phosphorylierung kommt an Mitochondrien zustande also an Gebilden die in der Rangordnung der biologischen Organisation noch unter den Zellen liegen. Mit dieser Entdeckung ihrer entkoppelnden Wirkung ist aber sicherlich nicht der gesamte physiologische Wirkungsbereich der Schilddrüsenhormone verstanden worden. Vielmehr ergeben sich jetzt eine Reihe weiterer Fragen für deren Beantwortung noch vielfache Untersuchungen nötig sind.

Sicherlich sind nicht alle Mitochondrien in denen Atmungs- und Phosphorylierungsorgane miteinander verkoppelt sind für Schilddrüsenhormone empfindlich denn wir kennen ganze Organe die für die Thyroxinwirkung recht unempfindlich sind¹. Gibt es etwa besondere Mitochondrien die für die entkoppelnde Wirkung von Thyroxin und Trijodthyronin *spezifisch* empfindlich sind? Sind solche Mitochondrien auf alle möglichen Zellarten im Parenchym und Stützgewebe der Organe gleich oder verschieden verteilt? Sind sie immer gleich empfindlich? Oder können Nerven bzw. endokrine Faktoren ihre Empfindlichkeit beeinflussen? Gerade weil die Schilddrüsenhormone die Bereitstellung freier biologisch verwertbarer Energie veranlassen können wird man immer danach fragen müssen durch welche Stoffe, Kräfte oder Umstände die entkoppelnde Elementarwirkung dieser Hormone moduliert werden kann je nach den Bedürfnissen der Organe und des Organismus.

Die Umformung der Schilddrüsenhormone in TETPAC und TRIAC hängt von der biochemischen Ausstattung der Zellen in den betreffenden Organen ab. Wenn diese Umwandlung in die Wirkform in verschiedenen Geweben in Ausmaß und Geschwindigkeit abgestuft ist wird die verschiedene Ansprechbarkeit einzelner Organe für die Thyroxinwirkung gut verständlich. Damit hatten aber auch die *peripheren Körperzellen* wesentlichen Einfluß darauf in welchem Ausmaß Schilddrüsenhormone in ihnen wirksam werden. Da diese Körperzellen auch Thyroxin deiodieren können gibt es weitere Möglichkeiten dessen Stoffwechseleffekt zu beeinflussen. Entsteht dabei das Trijodthyronin b (Abb. 9) so wird die Thyroxinwirkung auf das fünffache gesteigert, entsteht das Trijodthyronin c so wird sie auf den 20. Teil vermindert und werden zwei Jodatome abgespalten so wird sie noch geringer. Da die Deiodierung in der Peripherie sich von der Aktivität der Schilddrüse abhängig gezeigt hat muß man schließen daß sowohl Deiodierungsvorgänge als auch die Schilddrüse zentrale Steuerungsimpulse erhalten.

Die Schilddrüse als Hormonbildner ist in das System der endokrinen und nervösen Korrelation des Stoffwechsels eingeschaltet. Aber für eine rasche Umsteuerung des Energieumsatzes hat der Weg über die Schilddrüse eine zu lange Latenzzeit. Aus biologischen Erwägungen ist zu erwarten daß der Organismus über besondere Einrichtungen verfügt wodurch die Schilddrüsenhormone modifiziert wirksam

¹ Barker (1955)

Die ganze Cruppe von Fermenten die Nährstoffe verbrennen und Sauerstoff verbrauchen (also atmen) nennt man Atmungskette und diese ist mit der oxydativen Phosphorylierung verknüpft. Diese Koppelung ist nicht fest und starr sondern gleitend ganz ähnlich wie eine schleifende Kuppelung die beim Auto Motor und Getriebe verbindet. Thyroxin bewirkt nun mit zunehmender Konzentration eine immer stärkere Entkoppelung der Atmungskette von der Phosphorylierung. Das hat zur Folge daß für eine vom Organismus verlangte Menge Adenosintriphosphorsäure mehr Nährstoff verbrannt werden müssen weil wegen der gelockerten Koppelung Energie für die Phosphorylierung unausgenutzt bleibt und nur noch zur Erwärmung nutzbar ist. Ganz analog verbraucht ein Auto mit schleifender Kuppelung mehr Benzin für die gleiche mechanische Leistung weil die Motorkraft sich nicht mehr vollständig auf das Getriebe überträgt.

Der Quotient der oxydativen Phosphorylierung ist — wie oben dargestellt — bei der absolut festen Koppelung 3 beim Gesunden liegt er zwischen 2 und 2,5 sinkt bei der Hyperthyreose auf 1 bis 1,5 und steigt bei der Hypothyreose auf 2,5 bis 3.

Mit der Minderung des Nutzeffektes bei Bildung von Adenosintriphosphorsäure aus der Atmungskette sind jetzt alle primären Folgen der Thyroxinwirkung verständlich. Der erhöhte Sauerstoffverbrauch, die vermehrte Wärmebildung und die meist erhöhte Körpertemperatur.

Die fundamentale Wirkung der Schilddrüsenhormone besteht also darin daß sie die Energieübertragung von der Atmungskette auf das Adenosintriphosphat mit steigenden Dosen zunehmend entkoppeln.^{1,2} Dadurch wird in dosiertem Maße chemische Energie frei und für akute Aufgaben der Zelle verfügbar. Der Wirkungsgrad der Energieausnutzung ist beim Gesunden so optimal wie möglich weil die Thyroxinkonzentration dem Energiebedarf der Zelle streng angepaßt ist. Mit zunehmender Hyperthyreose wird der Grad der Energieausnutzung aber immer geringer weil jetzt Thyroxin in höheren Konzentrationen anflutet und für die durch Thyroxin freigesetzte Energie keine unmittelbare Verwendbarkeit besteht. Die überschüssige Energie muß also als Wärmeenergie abgeführt werden.

Die Aufklärung dieses Wirkungsmechanismus der in Einzelheiten natürlich wesentlich komplizierter ist, verdanken wir Martus.³ Außer Thyroxin wirken noch viele Stoffe entkoppelnd auf die Energieübertragung z. B. auch Dinitrophenol⁴ ja sogar Aspirin⁵. Alle diese Stoffe haben aber keine thyreomimetische Wirkung die bisher ganz spezifisch nur dem Thyroxin und einigen seiner Analogen zukommt.

Man muß also unterscheiden zwischen der Entkoppelung durch Thyroxin mit ihren spezifischen Folgen und der Entkoppelung durch andere Stoffe wie Dinitrophenol die keinerlei thyreomimetische Auswirkungen zur Folge hat. Solchen Unterschied kann man an der Zelle so sehen: da unter Thyroxinwirkung die Mitochondrien schon nach 10 Minuten anschwellen unter der Einwirkung anderer entkoppelnder Stoffe dagegen nicht.^{6,7} Diese in vitro beobachtete Schwellung der Mitochondrien zeigt sich nach den relativ hohen Dosen Thyroxin schon viel früher als die normale Tiere⁸ und dies konnte man als Zeichen dafür deuten daß unter der Wirkung von Schilddrüsenstoffen die Membranen der Mitochondrien durchlässiger geworden sind.

¹ Martus (1952)

Martus (1953)

Martus (1954)

⁴ Martus (1955)

⁵ Dadds (1933)

Lipmann (1948)

⁷ Hoch (1951)

Alexander (1956)

⁸ Tapley (1956)

⁹ Tapley (1956)

¹⁰ Lebs (1953)

Bei der Hyperthyreose ist dagegen diese Kreislaufregulation gestört. Die sonst so strenge Korrelation von Stoffwechsel und Kreislauf also die physiologische Ökonomie ist verlorengegangen. Die Kreislaufreserven werden bereits bei Muskele ruhe beansprucht, die Leistungsfähigkeit ist vermindert, die Ermüdbarkeit erhöht. Für eine bestimmte Muskelarbeit wird mehr Sauerstoff verbraucht als beim Gesunden, die Erholungsphase muß verlängert werden. Wegen dieser fehlenden Korrelation zwischen Stoffwechsel und Kreislauf hat die Read'sche Formel bei der Hyperthyreose keine Gültigkeit.

An der Wirkung der Schilddrüsenhormone sind nicht alle Organe in gleichem Ausmaß beteiligt. Der Stoffwechsel in Leber, Niere und Muskeln ist am meisten gestiegen, in Gehirn, Milz und Hoden am wenigsten. Auch in den verschiedenen Muskeln ist der Stoffwechsel nicht gleichmäßig erhöht. Schon normalerweise haben Augenmuskeln einen doppelt so großen Sauerstoffverbrauch als z. B. Zwerchfell und Rückenmuskeln. Durch Thyroxin wird der Stoffwechsel in den äußeren Augenmuskeln nicht mehr nennenswert gesteigert, da diese ja schon beim ruhenden maximal tätig sind. Sie sind daher gegen relative Unterversorgung mit Schilddrüsenhormonen besonders anfällig.

Ein Urteil über den Gesamtstoffwechsel gewinnt die Klinik durch Bestimmung des Grundumsatzes, den man auf Standardwerte bezieht. Bei seiner klinischen Bewertung muß man aber immer bedenken, daß der Grundumsatz eine Summe darstellt, er setzt sich zusammen aus dem Sauerstoffverbrauch der rastlos tätigen Organe und dem Aufwand für Aktionsbereitschaft von Muskulatur und Nervensystem. Damit erweist sich der Grundumsatz abhängig von der Basissekretion an Thyroxin, Adrenalin und Nebennierenrindenhormonen. Bei Stoffwechselkrankungen brauchen nicht alle Summanden gleichmäßig verändert zu sein.

Um motorische Unruhe bei den häufig erregten Kranken auszuschalten, benutzt man gern den Grundumsatzwert nach Vorbehandlung mit sedativen Mitteln, da diese in den dabei üblichen Dosen den Stoffwechsel der Gewebe nicht herabdrücken.

Der Bedarf an Nahrungskalorien ist bei Überfunktion der Schilddrüse größer, bei Unterfunktion kleiner als normal. Unter Thyroxinwirkung werden die

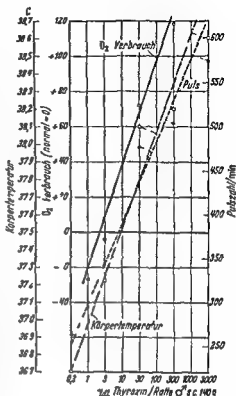


Abb 15

Wirkung von Thyroxin auf Stoffwechsel, großen Sauerstoffverbrauch, Körpertemperatur und Pulszahl steigen ungefähr linear mit dem Logarithmus der Dosis. Thyroxin Thyroxindosen auf Abszisse wurden zweimal täglich bei schilddrüsenlosen Ratten injiziert. — Aus W. Grab (zusammenf. Darst. 1902) gezeichnet nach Werten von C. P. Leblond und H. E. Hoff, Amer. J. Physiol. 141: 32 (1944).

werden etwa durch veränderte Durchlässigkeit von Membranen für Thyroxin oder auch durch andere Organverteilung oder veränderten Abbau des Thyroxin

Durch zukünftige Forschung wäre also erst noch zu klären, auf welche verschiedenen Weisen die biologische Auswirkung der Schilddrüsenhormone für den Gesamtorganismus zustande kommt

VI Auswirkungen der gesunden und kranken Schilddrüse auf den Organismus

In diesem Abschnitt besprechen wir die Folgen ungenügender oder überschießender Versorgung der einzelnen Organsysteme mit Schilddrüsenhormonen. Wir beschränken uns dabei auf jene Tatsachen, die für das Verständnis der pathologisch-physiologischen Situation wichtig sind und aus der sich ja die Krankheitssymptome ergeben. Daraus lassen sich dann die klinischen Indikationen und die Wirkungsweise der anzuwendenden Arzneimittel zwanglos ableiten.

Alle Wirkungen der Schilddrüsenhormone lassen sich auf ihre fundamentale Aufgabe zurückführen: chemische Energie für besonderen Bedarf frei verfügbar zu machen. An diese Fundamentalarbeit schließen sich sekundäre Wirkungen an, die in den einzelnen Organen verschieden sind und sich auch in verschiedenem Grad für den Organismus auswirken.

1 Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf Gesamtstoffwechsel, Energiebilanz und Wachstum

Mit steigenden Dosen Thyroxin wird die Verknüpfung zwischen Atmungskette und oxydativer Phosphorylierung zunehmend gelöst (S. 39), so daß für die Synthese der benötigten Menge Adenosintriphosphorsäure mehr Verbrennungen ablaufen müssen als ohne Thyroxinzugabe. Damit steigt also mit zunehmenden Dosen Thyroxin der Sauerstoffverbrauch.

In Abb. 15 sieht man, wie die Wirkung von Thyroxin linear mit dem Logarithmus seiner Dosis ansteigt, gemessen an Sauerstoffverbrauch, Körpertemperatur und Pulszahl. Erhöhte Körpertemperatur und Pulszahl sind mit Zunahme der Verbrennungen immer verbunden, wenn die Wärmeregulation etwas nachhinkt.

Beim Gesunden sind nicht nur alle Organfunktionen untereinander verflochten, sondern auch ihre Energiebilanz fügt sich optimal ineinander. Lebenswichtige biologische Aufgaben haben Vorrang vor weniger dringlichen Leistungen. Bei Interferenz gleichzeitiger Aufgaben wird immer die Tätigkeit der jeweils weniger wichtigen Organe eingeschränkt. Beim Gesunden ist die Durchblutung dem Tätigkeitsgrad der Organe immer so vorzüglich angepaßt, daß der Kreislauf mit einem Minimum an Energieaufwand die verschieden beanspruchten Organe mit Blut versorgen kann.

Bei der Hyperthyreose ist dagegen diese Kreislaufregulation gestört. Die sonst so strenge Korrelation von Stoffwechsel und Kreislauf, also die physiologische Ökonomie, ist verlorengegangen. Die Kreislaufreserven werden bereits bei Muskelruhe beansprucht, die Leistungsfähigkeit ist vermindert, die Ermüdbarkeit erhöht. Für eine bestimmte Muskelarbeit wird mehr Sauerstoff verbraucht als beim Gesunden; die Erholungsphase muß verlängert werden. Wegen dieser fehlenden Korrelation zwischen Stoffwechsel und Kreislauf hat die Read'sche Formel bei der Hyperthyreose keine Gültigkeit.

An der Wirkung der Schilddrüsenhormone sind nicht alle Organe in gleichem Ausmaß beteiligt. Der Stoffwechsel in Leber, Niere und Muskeln ist am meisten gesteigert; in Gehirn, Milz und Hoden am wenigsten. Auch in den verschiedenen Muskeln ist der Stoffwechsel nicht gleichmäßig erhöht. Schon normalerweise haben Augenmuskeln einen doppelt so großen Sauerstoffverbrauch als z. B. Zwerchfell und Rückenmuskeln. Durch Thyroxin wird der Stoffwechsel in den äußeren Augenmuskeln nicht mehr nennenswert gesteigert; da diese ja schon beim Ruhenden maximal tätig sind, Sie sind daher gegen relative Unterversorgung mit Schilddrüsenhormonen besonders anfällig.

Ein Urteil über den Gesamtstoffwechsel gewinnt die Klinik durch Bestimmung des Grundumsatzes, den man auf Standardwerte bezieht. Bei seiner klinischen Bewertung muß man aber immer bedenken, daß der Grundumsatz eine Summe

darstellt. Er setzt sich zusammen aus dem Sauerstoffverbrauch der rastlos tätigen Organe und dem Aufwand für Aktionsbereitschaft von Muskulatur und Nervensystem. Damit erweist sich der Grundumsatz abhängig von der Basissekretion an Thyroxin, Adrenalin und Nebennierenrindenhormonen. Bei Stoffwechselerkrankungen brauchen nicht alle Summanden gleichmäßig verändert zu sein.

Um motorische Unruhe bei den häufig erregten Kranken auszuschalten, benutzt man gern den Grundumsatzwert nach Vorbehandlung mit sedativen Mitteln, da diese in den dabei üblichen Dosen den Stoffwechsel der Gewebe nicht herunterdrücken.

Der Bedarf an Nahrungskalorien ist bei Überfunktion der Schilddrüse groß, bei Unterfunktion kleiner als normal. Unter Thyroxinwirkung werden die

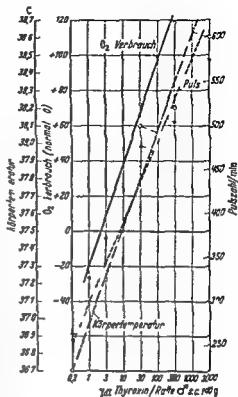


Abb 15

Wirkung von Thyroxin auf Stoffwechsel, großen Sauerstoffverbrauch, Körpertemperatur und Pulszahl steigen ungefähr linear mit dem Logarithmus der Dosis Thyroxin. Thyroxindosen auf Abszisse wurden zweimal täglich bei schilddrüsenlosen Ratten injiziert — Aus W. Grab (zusammenf. Darst. 1902) gezeichnet nach Werten von C. P. Leblond und H. E. Hoff, Amer. J. Physiol. 141: 32 (1944).

Nahrungskalorien vergeudet im wahren Sinn des Wortes verheizt. Ihre stoffliche Ausnutzung ist geringer als beim Gesunden. Der respiratorische Quotient von 0,8 bis 0,85 ist normal und zeigt an, daß auch unter Thyroxinwirkung Kohlenhydrate, Eiweiß und Fett anteilig wie in der Kost verwendet werden und keiner der 3 Grundnährstoffe bevorzugt ist.

Wachstum und Zellerneuerung: grundlegende Leistungen des Lebendigen verlangen immer erhöhten Gesamtstoffwechsel. Mitoserate und Wachstum werden durch Schilddrüsenhormone daher gefördert. Bei schilddrüsenlosen Tieren findet man weniger Mitosen, und die Mitosezyklen verlaufen langsamer. Dies erklärt die schlechte Wundheilung bei Hypothyreosen und die unterwertige Leistung aller Matrizengewebe, die für die Regeneration sorgen müssen (Knochenmark, lymphatisches Gewebe, Bildungsstätte für Haare, Nägel usw.).

Die erwachstumsfördernde Wirkung der Schilddrüsenhormone kommt nur zustande bei Induktion durch das (somatotrope) Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens¹. Hier zeigt sich eine wichtige physiologische Aufgabe der Schilddrüsenhormone. Sie müssen die notwendige Energie bereitstellen, damit z. B. Hormone aus Hypophyse, Nebennierenrinde und Keimdrüsen wirken können. Schilddrüsenhormone haben damit die Bedeutung des konditionierenden Hormons. Sie liefern das energetische Kleingeld zur Deckung alltäglicher Auslagen an den peripheren Stellen des Bedarfs.

Bei Hypothyreose im Kindesalter ist das Wachstum des gesamten Körpers gehemmt. Am Skelett bilden sich keine Knochenkerne aus, die Knorpelzonen verknöchern nicht, der Zahnwechsel ist verzögert.

Bei Hyperthyreose im Jugendalter findet man umgekehrt vermehrtes Längenwachstum und vorzeitige Verkalkung der Epiphysenknorpel. Bei Amphibienlarven beschleunigt Thyroxin schon in sehr geringen Konzentrationen die Metamorphose. Wegen der Empfindlichkeit dieser Reaktion und ihrer Einfachheit werden Kaulquappen als Testobjekt zum Nachweis kleinster Mengen Schilddrüsenhormon verwendet.

Eine praktisch wichtige Folgerung des erhöhten Gesamtstoffwechsels bei Hyperthyreose lautet: ihre größere Empfindlichkeit gegenüber manchen Medikamenten, z. B. Adrenalin und anderen sympathomimetischen Mitteln, Digitalis, Morphin. Die therapeutische Breite dieser Stoffe ist eingeengt. Die Wirkung von Barbituraten ist abhängig vom Grundumsatz. Je höher der Stoffwechsel, um so höher die Reflexerregbarkeit und um so empfindlicher ist der Kranke gegenüber narkotischen Mitteln. Dies gilt nur für den durch Thyroxin angefeichteten Stoffwechsel, da dabei auch die Sympathiku-erregbarkeit gesteigert ist, nicht aber etwa für Stoffwechselsteigerungen durch andere Substanzen wie Dinitrophenol².

Andere Stoffe wie z. B. Acetontril werden aber bei erhöhtem Stoffwechsel besser vertragen und wahrcheinlich rascher abgebaut, was man ebenfalls zur Auswertung von Schilddrüsenhormonen herangezogen hat.

¹ Leblond *cs.* (1955)

² Guedel (1936)

³ Fummel *cs.* (1957)

2 Wirkung der Schilddrüsenhormone auf den Stoffwechsel von Protein, Kohlenhydraten, Lipiden, Vitaminen und Fermenten

Der bei der Hyperthyreose erhöhte Gesamtstoffwechsel beruht auf vermehrtem Umsatz aller Stoffwechselkategorien also der Proteine Kohlenhydrate Lipide und ihrer zugehörigen Biokatalysatoren der Vitamine und Fermente

Fr. Müller entdeckte 1893 daß bei Hyperthyreosekranken Harnstoff und Kreatinin vermehrt im Harn ausgeschieden werden Harnstoff stammt aus dem gesteigerten Umsatz an Proteinen Kreatinin aus dem unökonomisch gewordenen Stoffwechselzyklus bei der Muskelkontraktion Qualitativ verläuft der Proteinabbau unter Thyroxinwirkung völlig normal nur beschleunigt Die Ausscheidung von Harnsäure und Aminostickstoff entspricht auch bei der Hyperthyreose etwa den Normwerten und zeigt daß Zellkerne und Proteinbestand im wesentlichen erhalten bleiben

Beim Myxödem findet man dagegen als Zeichen verlangsamen Proteinumsatzes die noch nicht völlig zur Harnsäure oxydierten Purinbasen (z. B. Adenin) im Harn die bei Thyroxinbehandlung sofort wieder verschwinden

Der Eiweißumsatz ist zu Beginn der Erkrankung beträchtlich erhöht (negative Stickstoffbilanz) später nicht mehr so ausgeprägt denn jetzt kann durch erhöhte Kohlenhydrataufnahme der gesteigerte Kalorienbedarf wieder gedeckt und dadurch der Eiweißzerfall eingedämmt werden Mit Fettzufuhr durch die Kost gelingt dies aber nicht Dies wird verständlich da die durch Thyroxin bewirkte Fokkoppelung der Energieübertragung in der Körperzelle (S. 39) zu einer plötzlich entstehenden Energielücke führt so daß das nächst liegende Zellprotein verheizt werden muß die Kohlenhydrate der Zellen sind unzureichend Zellfette verbrennen wesentlich später

Der vermehrte Eiweißstoffwechsel braucht daher nicht immer parallel mit dem erhöhten Grundumsatz zu gehen

Der Umsatz an Kohlenhydraten ist bei der Hyperthyreose ebenfalls beträchtlich erhöht Leber Herz und Skelettmuskel verarmen rasch an Glykogen das beschleunigt verzuckert und rasch verbraucht wird Je schwerer die Hyperthyreose um so weniger läßt sich (auch mit guten Glykogenbildnern) in der Leber Glykogen anreichern

Trotz des erhöhten Umsatzes verläuft der Kohlenhydratstoffwechsel bei der Hyperthyreose qualitativ normal nur beschleunigt abnorme Intermediärprodukte sind bisher nicht bekannt geworden Bei Myxödem ist ganz entsprechend die Kohlenhydrattoleranz vermindert die Wirksamkeit des Insulin verstärkt da das Leberglykogen sich als schwerer angreifbar erweist

Auch Fett wird bei der Hyperthyreose vermehrt umgesetzt es wird ja schließlich ebenfalls verheizt Daher nimmt der Fettgehalt der Organe rasch ab Fett und Cholesterin im Blut werden vermindert Je mehr aber der Körper an Fett verloren hat um so stärker äußern sich die Wirkungen der Schilddrüsenhormone Das Körpergewicht nimmt rasch ab wobei natürlich auch der starke Wasserverlust beim Einschmelzen des Depotfettes in Rechnung fällt

Nahrungsalorien verwendet im wahren Sinn des Wortes verheizt. Ihre stoffliche Ausnutzung ist geringer als beim Gesunden. Der respiratorische Quotient von 0,8 bis 0,85 ist normal und zeigt an, daß auch unter Thyroxinwirkung Kohlenhydrate, Eiweiß und Fett anteilig wie in der Kost verwendet werden und keiner der 3 Grundnährstoffe bevorzugt ist.

Wachstum und Zellerneuerung, grundlegende Leistungen des Lebendigen, verlangen immer erhöhten Gesamtstoffwechsel. Mitoserate und Wachstum werden durch Schilddrüsenhormone daher gefordert. Bei schilddrüsenlosen Tieren findet man weniger Mitosen, und die Mitosezyklen verlaufen langsamer. Dies erklärt die schlechte Wundheilung bei Hypothyreosen und die unterwertige Leistung aller Matrizengewebe, die für die Regeneration sorgen müssen (Knochenmark, lymphatisches Gewebe, Bildungsstätte für Haare, Nägel usw.).

Diese wachstumsfördernde Wirkung der Schilddrüsenhormone kommt nur zustande bei Induktion durch das (somatotrope) Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens¹. Hier zeigt sich eine wichtige physiologische Aufgabe der Schilddrüsenhormone. Sie müssen die notwendige Energie bereitstellen, damit z. B. Hormone aus Hypophyse, Nebennierenrinde und Keimdrüsen wirksam werden können. Schilddrüsenhormone haben damit die Bedeutung des konditionierenden Hormons. Sie liefern das energetische Kleingeld zur Deckung alltäglicher Auslagen an den peripheren Stellen des Bedarfs.

Bei Hypothyreose im Kindesalter ist das Wachstum des gesamten Körpers gehemmt. Am Skelett bilden sich keine Knochenkerne aus, die Knorpelzonen verknöchern nicht, der Zahnwechsel ist verzögert.

Bei Hyperthyreose im Jugendalter findet man umgekehrt vermehrtes Längenwachstum und vorzeitige Verkallung der Epiphysenknorpel. Bei Amphibienlarven beschleunigt Thyroxin schon in sehr geringen Konzentrationen die Metamorphose. Wegen der Empfindlichkeit dieser Reaktion und ihrer Einfachheit werden Kaulquappen als Testobjekt zum Nachweis kleinster Mengen Schilddrüsenhormon verwendet.

Eine praktisch wichtige Folgerung des erhöhten Gesamtstoffwechsels bei Hyperthyreosekranken ist ihre größere Empfindlichkeit gegenüber manchen Medikamenten, z. B. Adrenalin und anderen sympathomimetischen Mitteln. Digitalis, Morphin, die therapeutische Breite dieser Stoffe ist eingeengt. Die Wirkung von Barbituraten ist abhängig vom Grundumsatz. Je höher der Stoffwechsel, um so höher die Reflexerregbarkeit und um so empfindlicher ist der Kranke gegenüber narкотischen Mitteln. Dies gilt nur für den durch Thyroxin angefachten Stoffwechsel, da dabei auch die Sympathikuserregbarkeit gesteigert ist, nicht aber etwa für Stoffwechselsteigerungen durch andere Substanzen wie Dinitrophenol².

Andere Stoffe wie z. B. Acetonitril werden aber bei erhöhtem Stoffwechsel besser vertragen und wahrscheinlich rascher abgebaut, was man ebenfalls zur Auswertung von Schilddrüsenhormonen herangezogen hat.

¹ Leblond ■ (1955)

² Guedel (1936)

³ Rummel ■ (1957)

Vitamin E ist wesentliches Glied im Arbeitsstoffwechsel des Skelettmuskels. Bei der Hyperthyreose ist der Muskelstoffwechsel unökonomisch geworden und die Ausscheidung von Kreatin im Harn ist erhöht. Zugabe von Vitamin E verhindert dies; es wirkt sogar noch am isolierten Muskel sauerstoffsparend, nicht aber an Leberschnitten oder Blutkörperchen. Hyperthyreose führt also zu einem Defizit an Vitamin E, das beim Muskel besonders deutlich wird.

3 Einfluß der Schilddrüse auf Wasser- und Mineralhaushalt

Bei der Hypothyreose ist die Wasserausscheidung durch die Niere verzögert, die Resorption von Wasser aus einer Hautquaddel verlangsamt. Der Körper neigt zu Retention von Wasser, besonders unter der Haut. Schilddrüsenhormon wirkt entquellend auf die Gewebe; der Wassergehalt des Blutes nimmt zu, und die Ausscheidung durch Haut und Lunge steigt wieder auf normale Werte an. Beim Myxödem sind in die Hautgewebe Mukoproteine mit beträchtlichen Mengen Wasser eingelagert; die durch Behandlung mit Thyroxin wieder verschwinden. Diese Wirkung ist sehr spezifisch für Thyroxin; andere stoffwechselsteigernde Mittel (wie z. B. Diminophenol) fehlt sie.

Überfunktion der Schilddrüse steigert den Umsatz an Wasser; die Haut ist immer feucht. Plötzliche Gewichtsstürze beruhen auf übermäßigen Wasserverlusten durch die Niere. Stofflich ist der Harn normal, selten Glykosurie. Lokale Retention von Wasser führt zu retrobulbarem Ödem in der Orbita mit Exophthalmus. Auch die äußeren Augenmuskeln haben erhöhten Wassergehalt, der dann Anlaß zu den klassischen Augensymptomen des Basedow wird.

Bei der Hypothyreose werden mit dem Wasser auch Mineralstoffe retiniert; die Ausscheidung von Natrium und vor allem Kalzium ist vermindert. Im Blutserum dagegen ist der Natriumgehalt bei Myxödem ähnlich niedrig wie bei Nierenversagen. Umgekehrt wird bei Hyperthyreose vermehrt Kochsalz und vor allem Kalzium durch den Harn ausgeschieden, und dieser Verlust kann bis zur Osteoporose der Knochen führen¹. Da beim erhöhten Stoffwechsel im Fieber oder bei Leukämie diese Kalziumausschwemmung fehlt, ist sie bisher noch nicht zu erklären.

Der Kaliumgehalt im Serum ist bei Schilddrüsenerkrankungen nicht nennenswert verändert; innerhalb der Erythrozyten steigt er dagegen direkt proportional mit dem Grundumsatz.

Schon physiologisch ist der Kaliumgehalt in den Zellen höher als in der Gewebsflüssigkeit, und zur Erhaltung dieses Überschusses muß der Zellmembran Energie zugeführt werden. Offensichtlich ist bei der Hyperthyreose mehr Energie verfügbar, um die Erythrozytenmembran zu polarisieren, so daß als Folge davon der Kaliumgehalt in ihrem Innern ansteigen kann.

Da für die Wirkungen der Schilddrüsenhormone das System der eisenhaltigen Atmungsfermente notwendig ist, kann Eisenmangel den Sauerstoffverbrauch bei

Schilddrüsenhormone sind als Entfettungsmittel unzweckmäßig, denn man opfert dabei wertvolles körpereigenes Eiweiß, schont man aber seinen Eiweißbestand, so zwingt man den Kranken vermehrt Kohlenhydrate aufzunehmen. Eine Abmagerung der Fettleibigen unter der Wirkung der Schilddrüsenhormone beruht daher fast nur auf erhöhter Wärmeabgabe durch die Haut und auf verstärkter Peristaltik, die aber auch mit anderen Mitteln als gerade Schilddrüsenhormonen zu erzielen sind.

Bei der Hypothyreose ist das Blut reicher an Fett und Cholesterin; das Depotfett im Körper nimmt zu, nie aber entsteht eine Fettsucht.

Neuere Untersuchungen mit einer Wasserstoffmarkierung der Intermediärprodukte durch D₂O (schweres Wasser) ergaben, daß alle Körperbausteine bei der Hyperthyreose rascher umgesetzt werden: Chylogen, Protein, Fettsäuren und Sterine.

Die Pangaordnung der Organe¹, die ihre Eiweiß- und Fettreserven opfern müssen, um lebenswichtige andere Organe zu erhalten, steht unter dem Einfluß von Schilddrüse und Nebennieren. Die Schilddrüse ist letztlich für die Mobilisierung des Proteins aus der Muskulatur verantwortlich; die als großes Organ im Körper auch am ergiebigsten ist (S. 8).

Mit Ausnahme der Entkopplung zwischen Atmungskette und Phosphorylierung werden Fermentumsetzungen² *in vitro* durch Schilddrüsenhormone nicht beeinflusst. *In vivo* dagegen werden viele Fermentwirkungen durch Schilddrüsenhormone sekundär verändert. Führt die Schilddrüse so nimmt die Konzentration wichtiger Fermente des Serums ab; auf Zugabe von Thyreoidahormonen wird dieser Bestand wieder aufgefüllt.

Praktisch wichtiger als diese Änderungen im Fermenthaushalt sind die Änderungen im Vitaminbestand.

Alle Vitamine greifen ja in grundlegende Stoffwechselvorgänge ein, finden sich daher in jeder lebenden Zelle und werden bei den thyreogen beschleunigten Umsetzungen rascher verbraucht, als sie nachgeliefert werden können; der Vitamingehalt in den Zellen nimmt ab.

Vitamine verhalten sich aus mehreren Gründen anders als anorganische Katalysatoren und werden bei den Stoffwechselumsetzungen zum Teil verbraucht; der Vitaminbedarf nimmt daher mit erhöhtem Kalorienverbrauch zu. Vitaminwerte für Gesunde bei verschiedenster Stoffwechselintensität enthält die Tabelle der Deutschen Gesellschaft für Ernährung.

In Tierversuchen nehmen in Muskeln, Leber, Herz und Gehirn die Bestände an Thiamin und Carboxylase um je 10% an Laktosavin um 11 bis 70% ab; große Verluste an den Vitaminen C, A und D sind nachgewiesen. Infolge des Vitamindefizits müssen verschiedene Stoffwechselumsetzungen unökonomischer ablaufen. Hyperthyreose verstärkt die Mangelerscheinungen bei den Vitaminen A, D und E; wahrscheinlich auch wegen der Einschmelzung physiologischer Fettspeicher die Vitaminedepots darstellen. Durch Zugabe von Thiamin, Laktosavin, Pyridoxin und Pantothenensäure ließen sich die Gewichtsabnahme und die erhöhten Grundumsätze unter experimenteller Thyroxinwirkung erheblich vermindern.

Pantothenensäure⁴ und p-Aminobenzoesäure⁵ haben nicht nur Vitaminfunktion, sondern auch noch antithyreoidale Wirkungen (S. 107/8).

¹ H. H. H. (1947)

² Rawson (zusammenfassende Darstellung 1955)

³ Barker (zusammenfassende Darstellung 1951)

⁴ Abelin (1946)

⁵ Taurog (1945)

⁶ Berman (1945)

Adrenalin senkt den Cholesteringehalt im Serum und steigert die Kreatinausscheidung im Harn von Meerschweinchen. Bestimmt man die Schwellenkonzentration von Adrenalin z. B. für diese beiden Reaktionen, so erkennt man, daß durch Vorbehandlung mit steigenden Dosen Thyroxin die Schwellendosis Adrenalin immer mehr abnimmt und zwar mit exponentieller Gesetzmäßigkeit. Dies läßt sich im Diagramm mit logarithmischer Abszisse als gerade Linie darstellen (Abb. 16).

Die Dosenbeziehungen zwischen Thyroxin und Adrenalin sind so gesetzmäßig, daß man 0.1 bis 0.3 γ Thyroxin spezifisch nachweisen kann!

Auch schilddrüsenlose Tiere können zwar über eine Aktivierung der Nebennierenrinde^{2, 3} Stoffwechsel und Wärmebildung noch steigern, aber sehr unökonomisch. Erst Thyroxinzugabe stellt die optimale Ökonomie wieder her. Schilddrüse und Nebennieren müssen sich also gegenseitig ergänzen. Die Verlagerung der Hauptlast bei der Kalteabwehr von der Nebenniere auf die Schilddrüse wird durch korrelative Umsteuerung in der Hypophyse vermittelt. Für längere Kältebelastung ist die Schilddrüse also unentbehrlich.

Infolge der Sensibilisierung für die Adrenalinwirkung durch Thyroxin kommt es zu Muskelzittern und zu Hyperkinese, so daß beim Normalen der Gesamtsatz unter der Kälteeinwirkung auf das 3fache ansteigt und die Körpertemperatur hoch gehalten werden kann. Beim Hypothyreoten der für Adrenalin nicht sensibilisiert ist, fehlt diese zusätzliche Wärmebildung; seine Körpertemperatur sinkt daher ab.

Die gesteigerte Wärmebildung durch Adrenalin setzt sofort ein, während Schilddrüsenhormone erst nach vielen Stunden wirken. Während dieser Zeit muß sich erst TRIAC bzw. Thyroxamin bilden, die ihrerseits dann den Stoffwechsel direkt bzw. durch Vermittlung von Adrenalin steigern. Schilddrüsenhormone wirken also indirekt. Da TRIAC die Atmungskette entkoppelt, Adrenalin dagegen nicht, muß man annehmen, daß beide Stoffe ganz verschiedene Mechanismen zur Stoffwechselsteigerung benutzen.

Die Mitwirkung der Schilddrüse bei der Abwehr gegen Kälte ist gesichert, bei der Abwehr übermäßiger Wärmebelastung dagegen noch umstritten.

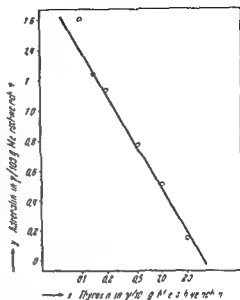


Abb. 16

Sensibilisierung für Adrenalinwirkungen beim Meerschweinchen durch vorherige Gabe von Thyroxin. Bei steigenden Thyroxindosen nimmt die Schwellendosis Adrenalin exponentiell ab (vgl. Text S. 49). — Aus H. Grab (zusammenfassende Darstellung 1959) gezeichnet nach den Werten von J. Comas (1946).

Comas (1946/47)

Friedman et al. (1950)

Hoffmann et al. (1948)

einer Hyperthyreose limitieren der Sauerstoffverbrauch steigt in solchen Fällen auf Eisenzugabe an¹

Der Kupfergehalt im Serum ist dem Grad der Schilddrüsenaktivität proportional. Bei Euthyreoten beträgt er 110 $\gamma\%$, sinkt bei Hypothyreose auf 77 $\gamma\%$ und steigt bei der Hyperthyreose auf 230 $\gamma\%$. Dieser interessante Befund wird mit den kupferhaltigen Oxidationsfermenten in Serum und Geweben in Zusammenhang gebracht.

4 Einfluß der Schilddrüse auf Warmehaushalt und Körpertemperatur

Gesteigerte Verbrennungen führen zu vermehrter Wärmebildung im Körper, die zu erhöhter Körpertemperatur führen mußte, wenn nicht gleichzeitig die Wärmeabgabe gesteigert wäre. Tatsächlich wird durch die physikalische Wärmeregulation bei der Hyperthyreose die Wärmeabgabe durch übernormal warme Haut und leichtes Schwitzen verstärkt. Trotzdem ist die Körpertemperatur dabei manchmal noch um 0,5 bis 1° höher als normal, die physikalische Wärmeregulation also nicht mehr ausreichend. Kranke mit Hyperthyreose frieren nicht.

Bei Myxödem ist umgekehrt die Haut kühl und trocken, die Wärmeabgabe vermindert, und trotzdem ist die Körpertemperatur um 0,5° niedriger als beim Euthyreoten.

Man erkennt also, daß der Organismus auch bei Erkrankungen der Schilddrüse noch versucht, eine geordnete Warmebilanz aufrechtzuerhalten. Ist aber die Leistungsfähigkeit der physikalischen Wärmeregulation erschöpft und mußte die Wärmebildung eingeschränkt oder verstärkt werden, so versagt bei Schilddrüsenerkrankungen diese chemische Wärmeregulation, da hierbei der Schilddrüse eine Hauptaufgabe zukommt. Bei lang einwirkender Kälte wird die Aktivität der gesunden Schilddrüse erhöht und die Wärmebildung dadurch gesteigert, umgekehrt wird im tropischen Klima die Schilddrüsensekretion eingeschränkt und die Wärmebildung dadurch gedrosselt. Basedowkrankungen sind in den Tropen wesentlich seltener als in den gemäßigten Zonen, bei afrikanischen Eingeborenen so gut wie unbekannt².

Bei tagelanger Kälteeinwirkung ist die Schilddrüse starker tätig³, der Grundumsatz steigt um 10 bis 15%, das eiweißgebundene Jod im Serum steigt an, die obere Grenze der Norm⁴. Bei längerer Kälteeinwirkung kommt noch etwas Zwistes hinzu: Schilddrüsenhormone sensibilisieren die Zellen für die Wirkung des Adrenalins, das durch Mobilisierung und Verbrennung von Zucker zur Wärmebildung beiträgt. Diese kalorige Wirkung des Adrenalins wird durch Thyroxin auf das 2,5fache gesteigert. Thyroxin wirkt dabei sehr spezifisch. Dimittrophenol sensibilisiert nämlich nicht für Adrenalin.

¹ Lederer (1950)

² Hettche (zusammenfassende Darstellung S. 63, 1954)

³ Horning (1953)

⁴ Woods *cs* (1956)

⁵ Tepperman *cs* (1943)

⁶ Kassenaar *cs* (1956)

Die innige Nervenversorgung der Schilddrüse weist darauf hin, daß eine subtile und rasch wirksame nervöse Steuerung ihrer Funktion möglich ist¹. Ob sie unter normalen oder unter krankhaften Umständen aber neben der hormonellen Regulation eine wesentliche Bedeutung hat, ist bisher nicht bekannt, aber auch kaum untersucht (vgl. § 64).

Zu 3. Eine umfassende und nachdruckliche Steuerung der Schilddrüse erfolgt durch humorale Korrelationen. Sie kann sich dadurch auch einem stark wechselnden Bedarf der Peripherie an Schilddrüsenhormonen anpassen; die Regulationsbreite ist also beträchtlich.

Schon bei der Darlegung des Jodstoffwechsels wurde erwähnt, daß Leber, Niere und Intermediarstoffwechsel der Körperzelle selbst einen modulierenden Einfluß darauf haben, in welchem Ausmaß Schilddrüsenhormone in den peripheren Körperzellen wirksam werden. Die Leber kann das ihr zufließende Thyroxin aktivieren, speichern, im enterohepatischen Kreislauf festlegen und schließlich inaktivieren (siehe S. 32). Die Niere ist zu entsprechenden Leistungen befähigt. Sie kann Jodid ausscheiden oder in die Schilddrüse zurückreisen lassen. Im Intermediarstoffwechsel werden erst die Wirkformen gebildet oder Thyroxin deiodiert, abhängig vom Aktivitätsgrad der Schilddrüse. Durch all diese Vorgänge wird die Wirkung der im Blut kreisenden Hormone abgewandelt. Daraus ergibt sich, daß die Gesamtwirkung der Schilddrüsenstoffe abhängt nicht nur von ihrer Menge im Blut, sondern auch von den Wirkungsbedingungen in der Körperperipherie. Da die Intensität des peripheren Stoffwechsels ihrerseits wieder Rückwirkungen auf Zentralstellen hat, von denen die Schilddrüse abhängig ist, wird letztlich wieder die Schilddrüse beeinflußt und ihre Aktivität gelenkt.

Biologisch übergeordnetes humorales Steuerungsorgan für die Schilddrüse ist der Hypophysenvorderlappen. Zwischen Ovar und Nebennieren einerseits und Schilddrüse andererseits bestehen klinisch wichtige Wechselbeziehungen, die eine gegenseitige Abhängigkeit in der Funktion dieser Drüsen zeigen, aber keinen eigentlichen Steuerungsmechanismus erkennen lassen.

Die Stellung der Schilddrüse im Spiel endokriner Korrelationen sei nachstehend kurz besprochen.

b) Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse

Vorderlappen der Hypophyse und Schilddrüse stehen in ständiger Wechselbeziehung, auch noch bei den meisten Schilddrüsenenerkrankungen. Vermittler ist das Blutserum, in dem Thyreotropin aus der Hypophyse, die zentrifugale und Schilddrüsenhormone die zentripetale Verbindung zwischen beiden Drüsen herstellen. Wir erkennen also einen vollständigen Funktionskreis, d. h. eine in sich geschlossene Kette kausaler Abhängigkeit, die die Voraussetzung ist für einen einfachen Reglermechanismus. Wir nennen ihn kurz den Reglerkreis.

Die Schilddrüse wirkt durch die Menge des ausgeschütteten Thyroxins letztlich auf sich selbst zurück (= Rückkoppelung = feed back mechanism), wobei Hypothalamus, Hypophyse und thyreotropes Hormon zwischengeschaltet sind.

Man weiß schon lange, daß schilddrüsenlose Meerschweinchen und Kaninchen ihre Körpertemperatur bei Überwärmung schlecht regulieren können¹. Diese Fähigkeit wird aber wieder gewonnen durch Injektion jodarmer Lipoidextrakte aus Schilddrüse, die Thyrothyrin A und B enthalten (Kulturfaktoren von *Van Jell*)². Thyrothyrine sind nur im Sommer oder bei warm gehaltenen Tieren in der Schilddrüse nachweisbar, diese Tiere sind dabei gegenüber Thyroxin 3mal weniger empfindlich als nicht warm gehaltene Tiere. Die in Zusammenhang mit diesen Wirkungen^{3, 4} auftretenden Fragen verdienen eine intensivere Bearbeitung.

5 Auswirkungen der Schilddrüse im endokrinen System Regulierung der Schilddrüsenaktivität

a) Allgemeines

Die Schilddrüse greift universell in den Stoffwechsel des Körpers ein und dies zwingt den Organismus, die Menge an Schilddrüsenhormonen, die wirksam werden soll, sorgfältig zu überwachen. Die Tätigkeit der Schilddrüse wird durch mehrere biologische Mechanismen beeinflußt, von denen einige so empfindlich und so spezifisch wirksam sind, daß sie sich für eine Steuerung der Schilddrüsenaktivität eignen. Solche Einrichtungen zur Steuerung sind:

- 1 Selbststeuerung durch Jodide
- 2 Beeinflussung durch das sympathische Nervensystem und
- 3 Steuerung durch humorale Korrelationen

Zu 1. Bei der Diskussion der Biogenese (s. S. 21) war erörtert worden, daß große Mengen Jodide die Flußbandproduktion der Schilddrüsenhormone hemmen, da in der Kette der Reaktionsstufen ein Glied überlistet wird und dadurch der normale Fluß ins Stocken gerät. Diese Selbsthemmung löst sich erst wieder, wenn die Jodide im Serum zur Norm abgesunken sind. Anflutendes Jodid, Hormonbildung und Hormonverbrauch halten sich dadurch ungefähr die Waage (homöostatisches Gleichgewicht). Dieser Mechanismus zur Lenkung der Schilddrüsenfunktion ist bemerkenswert stabil. Er wird nicht gestört durch Fieber, kranke Situationen usw. und ist auch noch unter pathologischen Umständen wirksam. Er kann daher bei der Jodbehandlung des Basedow ausgenutzt werden.

Zu 2. Obwohl die Schilddrüse ein sehr dichtes Geflecht aller Arten von Nerven besitzt, haben wir kaum Beweise dafür, daß ihre physiologische Funktion von Nervenimpulsen abhängig wäre oder gar gesteuert würde.

Bisher liegen nur einige hinweisende Indizien vor, die aber alle unter Bedingungen erhoben wurden, die außerhalb des physiologischen Bereiches liegen. Nur bei intensiver und häufiger Reizung des Halssympathikus etwa nach Anastomosen mit dem Phrenikus kam es zur Mehrausschüttung von Jod⁵. Elektroschock erhöht beim Menschen schon nach wenigen Minuten das proteingebundene Jod im Serum⁶. Nach Entnervung der Schilddrüse ist die gesamte Wärmebildung des Körpers vermindert. Injiziertes Adrenalin ist aber immer noch auf die Mitwirkung der Hypophyse angewiesen. Weder Adrenalin oder Noradrenalin noch Acetylcholin führten nach Injektion zu einer anhaltenden Steigerung der Schilddrüsenaktivität.

¹ *Picut* (1922)

² *Mansfeld* (1946)

³ *Mehes* (1950)

⁴ *Berde* (1951)

⁵ *Sturm* (1956)

⁶ *Lemeth* (1958)

unter physiologischen Bedingungen. Man nimmt an, daß die Regulation anderer endokriner Organe nach einem mit der Schilddrüse vergleichbaren Prinzip vor sich geht.

Das Schema der Abb. 17 ist gegenüber der Wirklichkeit etwas vereinfacht. Der ganze enterohepatische Kreislauf ist weggelassen. Auch die Aktivierung und Inaktivierung der Schilddrüsenhormone in Leber und Peripherie blieben unberücksichtigt. Pathologische Umstände sind nur gelegentlich in Betracht gezogen.

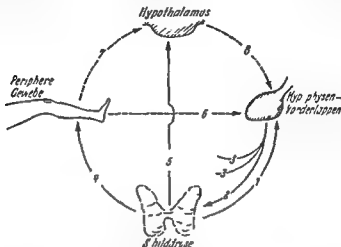


Abb. 17

Funktionskreise für die Steuerung der Schilddrüsenaktivität. Experimentell gesicherte Bahnen sind durch ausgezogene Linien dargestellt, hypothetische (nur durch Indizien belegte) Bahnen durch punktierte Linien.

Aus der Abb. 17 erkennt man, daß der klassische Reglerkreis sich auf den Bahnen 1 und 2 abspielt. Die Schilddrüse kann aber auch auf anderen Funktionskreisen auf sich selbst zurückwirken. Solche immer weitergezogenen Kreise verlaufen z. B. auf den Bahnen 4–6–2, 5–8–2 und 4–7–8–2.

Zu 1. Die funktionelle Verknüpfung zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse ist durch viele Befunde gesichert und spielt sich auf den Bahnen 1 und 2 also im klassischen Reglerkreis ab. Die s.c. Injektion von 80 γ Thyroxin z. B. beim Kaninchen hemmt schon innerhalb 2 Stunden die Schilddrüsenfunktion¹. Die Steuerung über diesen kleinen Kreis erfolgt rasch und ist hochempfindlich. Daß die Hypophyse unmittelbar durch Thyroxin beeinflusst werden kann und dadurch die Schilddrüsenfunktion hemmt, erkennt man aus drei überzeugenden Befunden. Die Injektion von Thyroxin direkt in den Hypophysenvorderlappen bei Kaninchen hemmt deren Schilddrüsenfunktion². Das ins Auge überpflanzte Hypophysengewebe reagiert noch auf Thyroxin und hemmt seinerseits die Schilddrüse, obwohl Blut und Nervenversorgung dieser Augenhypophyse keine direkte Verbindung mehr mit dem Hypothalamus haben. Von allen Verwandten des Thyroxins reichert sich im Vorderlappen Trijodthyronin weitaus am stärksten an und erreicht ein Drittel des Gehaltes im Hinterlappen.

Zu 2. Die Wirkungen des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse sind auf S. 56 ausführlich geschildert. Die Aktivitäten von Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse halten

¹ Brown Grant (1957)

² Euler cs. (1956)

³ Euler cs. (1956a)

⁴ Scow cs. (1955)

⁵ Courrier (1957)

Die Konzentration an Schilddrüsenhormon im Blut spielt die Rolle des Fühlhebels in der Regeltechnik (Kybernetik) auf dessen Ausschlag schließlich die Zellen des Vorderlappens reagieren

Viele biologische Regler sprechen nicht nur auf statische Abweichungen des Ist Wertes vom Soll Wert an sondern auf die Geschwindigkeit mit der sich die Regelgröße ändert d. h. auf den Vorgang der Konzentrationsänderung¹. Wenn nämlich der signalgebende Reiz von der Geschwindigkeit eines Vorgangs ausgelöst wird kann der Regler sogar in die Zukunft extrapolieren und wird damit zum Vorfühlregler. Rasche Änderung der Regelgröße stellt also eine Vorwarnung dar und daher können frühzeitig Gegenmaßnahmen veranlaßt werden

Wir stellen die Schilddrüse in den Mittelpunkt unserer Betrachtung und untersuchen die Frage: Durch welche Stoffe und auf welche Bahnen wirkt sie letztlich auf ihre eigene Funktion zurück?

Diese humorale Steuerung der Schilddrüse und die wichtigsten Zwischeninstanzen dabei sind in Abb. 17 skizziert. In Tabelle 3 sind den anatomischen Bahnen der Impulse die auf dem jeweiligen Wegstück wirksamen Überträgerstoffe zugeordnet. Die wichtigsten Befunde die Art und Weg der Impulse belegen sind in den Anmerkungen 1 bis 8 zusammengestellt (s. S. 53—55).

Tabelle 3
Verbindungen in den Funktionskreisen der Schilddrüse

| Bahn Nr. | Bahn von | nach | Anatomische Bahnen | Überträgerstoff |
|----------|----------------------------|----------------------------|--|---|
| 1 | Schilddrüse | Hypophysen vorderlappen | Blutbahn | Thyroxin |
| 2 | Hypophysen vorderlappen | Schilddrüse | Blutbahn | thyreotropes Hormon |
| 3 | Hypophysen vorderlappen | Peripherie | Blutbahn | thyreotropes Hormon |
| 4 | Schilddrüse | Peripherie | Blutbahn | Thyroxin |
| 5 | Schilddrüse | Hypothalamus | Blutbahn | Trijodthyronin Thyroxin Trijodthyronin und andere jodhaltige Metaboliten |
| 6 | Peripherie | Hypophysen vorderlappen | Blutbahn? nervöse Verbindung? | jodhaltige Metaboliten? jodfreie Metaboliten? |
| 7 | Peripherie | Hypothalamus | Blutbahn? nervöse Verbindung? | jodfreie Metaboliten? jodhaltige Metaboliten? |
| 8 | Hypothalamus | Hypophysen vorderlappen | Hypophysenstiel? Hälsympathikus humorale Vermittlung? Pfortadersystem der Hypophyse | unbekannt |

Die humorale Steuerung der Schilddrüse ist häufig und eingehend untersucht worden, da die dieses Organ dafür besonders günstige Bedingungen bietet. Es liegt oberflächlich und radioaktive Methodik und pharmakologische Analyse erfassen auch rasche Änderungen in ihrer Tätigkeit

¹ Wagner (1955)

der Peripherie wirksam gewordenen Thyroxins die über die Aktivität der peripheren Dejodierung Kunde geben¹

Daß Leberhe und Hypophyse unmittelbar miteinander funktionell verknüpft sind muß man daraus entnehmen daß auch bei Ausfall des Hypothalamus oder der Verbindungen 7 und 8 sich die Schilddrüsenfunktion nach den Bedürfnissen des Körpers anpaßt wenn auch verzögert und in geringerem Ausmaß Durch diese letztere Beobachtung ist eine nervöse Verbindung zwischen Leberhe und Hypophyse unwahrscheinlich geworden

Zu 7 Für die zentrifugale Bahn 7 ist z. Zt. noch unbekannt ob diese funktionelle Verknüpfung durch eine nervöse Verbindung oder durch die Blutbahn erfolgt Die Verhältnisse liegen ganz analog wie bei der Bahn 6 und die wirksam werdenden Überträgerstoffe sind wahrscheinlich die gleichen Man könnte vielleicht annehmen daß die jodhaltigen Metaboliten mehr auf der Bahn 8 die jodfreien Metaboliten mehr auf der Bahn 7 wirksam werden

Zu 8 Für diese zentrifugale Bahn ist trotz vieler Bemühungen der anatomische Weg zur Zeit noch unbekannt Es sind sowohl nervöse Verbindungen durch den Hypophysenstiel in Betracht zu ziehen als auch der Weg über den Halsympathikus und den Gefäßplexus zum Vordrücken oder endlich auch eine humorale Übertragung von Wirkstoffen über das I-fortadersystem der Hypophyse

Die tatsächliche Verknüpfung von Zwischenhirn mit der thyreotropen Funktion des Hypophysenvorderlappens ist durch viele Befunde gesichert Einige davon seien hier genannt

Elektrische Reizung des Hypothalamus (Tuber cinereum) hemmt die Schilddrüsentätigkeit bei nebenniernenlosen Kaninchen wird sie dagegen gesteigert da die auf den Hypothalamusreiz hin erfolgende Ausschüttung von Adrenalin oder Cortison wegfällt²

Bei Schädigung des Thalamus oder Durchtrennung des Hypophysenstiels reagieren Ratten nur mehr schlecht auf strumigene Stoffe die sinkende Thyroxingehalt hat keine Thyreotropinausschüttung mehr zur Folge Bei durchtrenntem Hypophysenstiel reagieren die Tiere auch nicht mehr auf einen kurzen Kältereiz mit Aktivierung der Schilddrüse³

Bei langer einwirkender Kälte dagegen paßt sich die Schilddrüse den Forderungen der Körperperipherie nach erhöhter Wärmebildung an weil sie ihre fordernden Impulse auf der Bahn 6 bekommt auf der die Konzentration an PBJ und an jodfreien Metaboliten abgesunken ist

Überschaute man das ganze System der Kreise auf denen die Schilddrüse letztlich auf sich selbst zurückwirkt so ergibt sich daß der Kreis 4-6-2 und der Kreis 4-7-8-2 synergistisch wirken Der direkten Strecke 6 ist nämlich die Strecke 7 — Hypothalamus — 8 parallelgeschaltet Man hat den Eindruck daß die Bahn 7-8 nur bei besonderer Beanspruchung mitbenutzt wird gewissermaßen um Stoßbelastungen abzufangen

Am Hypothalamus verknüpfen sich auch die Einflüsse von Östrogenen und Corticoiden mit der Steuerung der Schilddrüsenfunktion Östrogene und Corticoid hemmen die Thyreotropinsekretion und drosseln damit die Schilddrüsen-tätigkeit Diese Östrogenwirkung fällt aus wenn der Hypophysenstiel durchtrennt ist nicht dagegen die der Corticoid⁴

Die vorstehend aufgeführten Punkte kennzeichnen in Umrissen die Wirkungsweise der humoralen Steuerung der Schilddrüsenfunktion Wenn wir die Wirkungsweise von Arzneimitteln besprechen haben wir mehrfach auf diesen Mechanismus des Peglerkreises zurückzukommen

¹ MacLagan es (1957)

² Uotila (1940)

³ Harris es (1957)

⁴ Brown Grant (1957)

sich beim Gesunden immer die Waage und dieses Gleichgewicht wird erst durch Ausfall einer der Drüsen endgültig gestört. Damit der Reglerkreis funktionieren kann ist eine Mindestsekretion an Thyronin Voraussetzung.

Der klassische Reglerkreis spricht empfindlicher auf *steigende* oder *fallende* Konzentrationen als auf die Absolutwerte von Thyronin bzw. Thyreotropin im Serum an. Er erweist sich damit als Vorfühlregler.

Natürlich kann die Schilddrüse Thyreotropin inaktivieren, damit ihre Zellen für einen neuen Thyreotropinreiz wieder ansprechbar werden, ganz analog wie beim Nerven Depolarisation und Repolarisation sich folgen müssen, damit wieder eine neue Erregung zustande kommen kann.

Zu 3 Diese Bahn soll andeuten, daß Thyreotropin beim erhöhten Stoffwechsel auch in der Peripherie inaktiviert wird, so daß seine Konzentration rasch sinkt und damit seine anregende Wirkung auf die Schilddrüsenfunktion wieder nachläßt. Wenn auch beim hypophysenlosen Tier durch Thyroxingabe die Wirkung arzneilichen Thyreotropins unterdrückt werden kann, so widerspricht das dem Arbeitsprinzip des Reglerkreises durchaus nicht, denn Thyreotropin wird ja bei dem durch Thyroxin gesteigerten Stoffwechsel in der Peripherie inaktiviert.

Zu 4 Auf dieser Bahn wirken Thyroxin und Trijodthyronin entweder unmittelbar oder nach Durchlaufen des enterohepatischen Kreislaufs auf die peripheren Zellen ein. Die dabei zwischengeschaltete Leber kann eine aktivierende (vgl. § 32 Umwandlung von Thyroxin in Trijodthyronin) und inaktivierende (vgl. § 33 Dejodierung oder an der Seitenkette abbauende) Funktion ausüben. Die in der Peripherie entstehenden Metaboliten des Thyroxins werden durch den Blutkreislauf immer neu verteilt, bis sie zu Jodid abgebaut ausgeschieden werden oder in die Schilddrüse zurückkehren.

Zu 5 Auf dieser zentripetalen Bahn kann man markiertes Thyroxin und ganz besonders Trijodthyronin b (Abb. 8) bis ins Tubercineum des Hypothalamus verfolgen, wo es sich vorübergehend anreichert und die dortigen Zellen beeinflusst. Injiziert man dagegen Thyroxin direkt in den Hypothalamus von Kaninchen, so wird deren Schilddrüsenfunktion nicht beeinflusst. Die Anreicherung von Thyroxin im Hypothalamus beobachtet man nämlich nur bei unphysiologisch hohen Dosen, und man gewinnt daraus den Eindruck, daß der Hypothalamus in die Schilddrüsensteuerung nur einbezogen wird bei solcher Übersättigung mit zu großen Hormonmengen. Dem Hypothalamus kam damit ein drosselnder Einfluß zu bei allzu starken Reizen für die Hypophyse.

Nach einer Arbeitshypothese von ¹ Euler² entnehmen die Zellen des Hypothalamus Schilddrüsenstoffe aus dem arteriellen Blut, das den Primärplexus des Hypophysenportalsystems versorgt. Dadurch wird den Zellen des Vorderlappens ein Blut mit modifiziertem Gehalt an Hormonjod zugeführt. Bei weiteren Spekulationen muß man aber in Betracht ziehen, daß Thyroxin, Trijodthyronin b und Dijodthyronin d sich ganz verschieden auf Hypothalamus, Hinter- und Vorderlappen der Hypophyse verteilen und dadurch erkennen lassen, daß dabei auch ihre spezifische Wirkung ins Spiel kommt.

Zu 6 Über diese Bahn erhält die Hypophyse Kunde von der Intensität des peripheren Stoffwechsels. Die Verbindung wird wahrscheinlich durch die Blutbahn hergestellt, in der zwei Gruppen von Überträgerstoffen den Impuls vermitteln. Zur ersten Gruppe gehören gewisse Metaboliten noch unbekannter Natur (spezifische Polypeptide?), die beim gesteigerten Stoffwechsel in peripheren Zellen immer entstehen, unabhängig davon, auf welche Weise die Stoffwechselsteigerung entstanden ist (durch Thyroxin, durch Dinitrophenol, durch Entzündungstoffe wie Polysaccharide oder durch hohe Umgebungstemperatur). Zur zweiten Gruppe von Stoffen gehören alle Änderungen im PBJ-Gehalt des Serums, das zum überwiegenden Teil aus Thyroxin besteht, außerdem aber noch spezifische Endprodukte des in

¹ Euler *cs.* (1946)

² Euler (1957)

³ Goldberg *cs.* (1957)

Thyreotropin ist wie alle Proteohormone empfindlich gegen Erhitzen oxydierende Mittel wie z. B. Jod und proteolytische Fermente. Therapeutisch wichtig ist, daß schon 1 mg elementares Jod 100 I. E. inaktivieren kann auch *in vivo*.

Auch im Blutserum kann man Thyreotropin nachweisen (vgl. S. 122). Es ist gebunden an einen spezifischen Proteinträger¹. Es ist vermehrt, wenn die Körperperipherie weniger Schilddrüsenhormon erhält als sie benötigt z. B. bei kalter Umgebung oder beginnender Hypothyreose. Umgekehrt wirkt Thyroxin bremsend auf die Sekretion von Thyreotropin. Trijodthyronin dagegen nur auf dem Umweg über seine pyrogene Wirkung.

Das Zustandekommen der meisten Formen von Kropf läßt sich mit dem Reglerkreis völlig befriedigend erklären, auch die strumigene Wirkung antithyreoidaler Substanzen (z. B. S. 100). Der Fühlhebel des Reglerkreises ist ziemlich empfindlich und spricht schon auf die Injektion von 10 bis 50 I. E. Thyreotropin bzw. 0,2 bis 0,5 mg Thyroxin an. Das Ausmaß der darauf folgenden Schilddrüsenreaktion ist für die Diagnosestellung wichtig.

Eine konstitutionell bedingte und vererbare Überempfindlichkeit von Thyreozyten gegenüber mannigfachen Reizen müssen wir annehmen bei den sogenannten Basedowfamilien oder den Simultanerkrankungen einengender Zwillinge.

Unterwirft man ein Tier einer chronischen Thyreotropinwirkung z. B. durch lebenslange intermittierende Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen und setzt diese übertrabene Medikation auch noch in den folgenden Generationen fort, so kann man die Thyreozyten in einen forcierten Reizzustand bringen, der zu einer malignen Entartung führen kann. Für die Annahme einer cancerogenen Wirksamkeit der antithyreoidalen Substanzen selbst haben wir bisher gar keine Anhaltspunkte.

Wechselbeziehungen zwischen Nebennieren, Keimdrüsen und Schilddrüse

Bei Erkrankungen der Schilddrüse beobachtet man häufig auch Störungen in der Funktion von Nebenniere und Ovar. Solche Wechselbeziehungen zwischen diesen Organen sind durch entsprechende Tierversuche vielfach bestätigt worden.

Nebenniere und Ovar enthalten mehrere endokrin tätige Systeme nebeneinander, die häufig auch noch verschieden aktiv sein müssen. Einwirkungen der Schilddrüse auf diese Systeme oder auch deren Puckwirkung auf die Schilddrüse können demnach auf die mannigfachste Weise in Erscheinung treten, so daß sich klinisch vielgestaltige Bilder ergeben, aus denen man nur selten eine einheitliche Abhängigkeit entnehmen kann. Es ist ja durchaus nicht gleichgültig, in welcher Funktionsphase Nebenniere oder Ovar von einem hormonellen Reiz der Schilddrüse getroffen werden. Als einzige Regel erkennt man, daß mit beginnenden Erkrankungen der Schilddrüse das endokrine System sich unausgeglichen und gereizt zeigt und bei chronischen Leiden in eine Erschöpfungsphase gerät.

c) Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennieren

Die wechselseitigen Beziehungen zwischen der gesunden Schilddrüse und den Nebennieren kommen auf mehrfachen Wegen zustande. Einmal stehen beide Inkretdrüsen in unmittelbarer Verbindung miteinander, da Schilddrüsenhormone direkt auf die Zellen der Nebennieren einwirken und die Nebennierenhormone

¹ Lameijer *et al.* (1955)

Die gegenseitige Abhängigkeit von Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse erkennt man besonders eindrucksvoll aus den Folgen die der Ausfall einer der beiden Drüsen nach sich zieht

Nach Entfernung der Hypophyse bildet sich die Schilddrüse zurück aber eine geringe basale Thyroxinsekretion bleibt noch lange erhalten also auch ohne dauernde Anregung durch Thyreotropin Entsprechendes gilt auch für das hypophysäre bedingte Myxödem

Nach völliger Entfernung der Schilddrüse bilden sich im Hypophysenvorderlappen die Thyreoidektomiezellen aus

Bei beginnender Hypothyreose ist der Gehalt an Thyreotropin im Serum zunächst stark vermehrt Besteht aber die Hypothyreose längere Zeit und entwickelt sich Myxödem so ist Thyreotropin nicht mehr vermehrt da die Funktion der Hypophyse jetzt so unterwertig geworden ist daß sie zur Bildung von Thyreotropin nicht mehr ausreicht

Durch Thyroxinbehandlung des Myxödems wird aber der Stoffwechsel auch der Hypophyse wieder so angefaßt daß sie wieder Thyreotropin bilden kann so daß jetzt der scheinbar paradoxe Fall eintritt daß durch Thyroxinzufuhr (die aber immer noch den Bedarf der peripheren Zellen nicht deckt) der Thyreotropin halt im Serum ansteigt

An dieser Stelle seien einige Bemerkungen über chemische Natur und physiologische Wirkungen des Thyreotropins eingefügt Thyreotropin als Arzneimittel wird auf S 79 besprochen

Thyreotropin entsteht nur in den basophilen β Zellen des Hypophysenvorderlappens Es ist ein Glykoprotein mit einem Mol Gew von etwa 10000 Es enthält 25 Glukosamin und daher kann man mit einer histologischen Kohlenhydratfärbung des Hypophysenschnittes seine Bildungsrate abschätzen

Kürzlich wurden thyreotrope Extrakte aus Hypophyse in drei verschiedene Fraktionen getrennt eine die Exophthalmus bewirkt eine zweite die Thyreozyten zur Proliferation anregt und eine dritte zur Beschleunigung ihres Jodstoffwechsels Keiner dieser drei Stoffe wurde bisher isoliert Es ist möglich daß die Entwicklung von Kropfknoten auf eine besondere lokale Empfindlichkeit einiger Thyreozyten gegenüber dem proliferierenden Faktor beruht

Schon 2 Stunden nach s.c. Injektion von Thyreotropin ist die Aktivierung der Thyreozyten erkennbar sie werden größer vermehren sich das Kolloid der Follikel nimmt ab ebenso der Jodgehalt der ganzen Drüse¹ dementsprechend faltet sich die Follikelwand ein 24 bis 48 Stunden später ist die Thyreotropinwirkung auf ihrem Höhepunkt und 3 bis 4 Tage nach der Injektion abgelaufen Die Abnahme des Jodgehaltes in der Drüse beruht auf Ausschüttung von Hormonod ins Blut die alkoholunlösliche proteingebundene Jodfraktion im Blut nimmt zu das Blut bekommt Schilddrüsenwari samkeit² die Durchblutung des ganzen Organs wird intensiv gesteigert Thyreotropin wirkt auch noch an der isolierten Schilddrüse in vitro also unmittelbar auf die Thyrozyten (vgl Abb 2a und b)

Mit der Dosis Thyreotropin nimmt die Aktivität der Thyreozyten zu ebenso auch der Grad der morphologischen Veränderungen so daß man Thyreotropin an seiner Wirkung auf die Schilddrüse standardisieren kann (■ 123)

Die Wirksamkeit an Thyreotropin wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben 1 I.E. = 1 USP Einheit der US Pharmacopoea 1952 1 I.E. ist definiert als die Wirksamkeit von 20 mg des Internationalen Standardpräparates³ und entspricht 10 bis 12 der früher verwendeten Junkmann Scholler Einheiten⁴

Im Vorderlappen eines gesunden Menschen findet man 0.5 bis 3 I.E. Thyreotropin Dieser geringe Vorrat erlaubt keinen Rückschluß auf die Fähigkeit zur Thyreotropin Bildung

¹ Looser (1931)

² Grab (193-a)

³ Grab (193-b)

⁴ Looser (1936)

Pharmacopoea Internationalis (1957)

⁵ Wahlberg (19-a)

kommen die sich erst dann bessert wenn mit Hilfe von Corticoiden das optimale Gleichgewicht zwischen gebesserter Schilddrüsenfunktion und Nebennierenfunktion wiederhergestellt worden ist

Wird die Aktivität der Schilddrüse gedrosselt etwa durch Radiojod so sinkt damit die ACTH Ausschüttung und die Aktivität der Nebennieren geht zurück. Die Ausscheidung der 17 Ketosteroide ist vermindert. Infolgedessen kommt es bei vielen Kranken nun zu rheumatischen und arthritischen Beschwerden wie man das bei Hypothyreose ja gar nicht so selten beobachten kann¹

Bei all diesen wechselseitigen Einflüssen von Schilddrüse und Nebenniere ist der thyreotrop gesteuerte Regelkreis immer mit eingeschaltet

Außerdem können sich aber Schilddrüse und Nebenniere auch gegenseitig ohne Vermittlung der Hypophyse beeinflussen also ohne den thyreotrop gesteuerten Regelkreis

Gewisse Fälle von Hyperthyreose zeigen keine Zeichen relativer Nebenniereninsuffizienz. Hierbei ist also mit der erhöhten Schilddrüsenfunktion auch die Leistung der Nebennieren gesteigert worden und die Auswirkungen des thyrogen erhöhten Stoffumsatzes sind ausgeglichen. Jahn spricht daher von kompensierenden Hyperthyreosen. Die Aktivität der Nebennieren kann manchmal auch durch vermehrte Proteinabbauprodukte angeregt werden die bei der Hyperthyreose entstehen und verstärkte ACTH Ausschüttung veranlassen die ihrerseits dann die Nebennieren aktiviert. Thyreotropin interferiert nicht da es ja gar nicht vermehrt ist. Die beschleunigte Neubildung von Zucker durch die überaktive Nebenniere in solchen Fällen kann zuweilen bis zur Glykosemie führen die man bei einigen Hyperthyreosefällen beobachten kann.

Therapeutisch wichtig ist der Befund (vgl. S. 113) daß Cortison aber auch Desoxycorticosteron die Jodtiefer der Schilddrüse erheblich herabsetzen. Diese Wirkung kommt nicht über den Regelkreis zustande sondern beruht auf zwei sich ergänzenden Mechanismen. Cortisol drosselt durch direkte Einwirkung auf die Schilddrüsenzellen die Hormonsynthese. Außerdem steigert es (besonders aber Cortexon) die Jodausscheidung im Harn so daß die Schilddrüse einfach weniger Jod aus dem Blut entnehmen kann. Dieser Mechanismus kann bei der Behandlung der entzündeten Hyperthyreose therapeutisch mit Erfolg verwertet werden.

ACTH und Cortison wirken gleichmäßig wenn sich die Nebenniere durch das Corticotrophin aktivieren läßt. Außerdem kann aber ACTH auch noch in der Hypophyse die Sekretion von Thyreotropin zurückdrängen.

Die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennierenmark sind wenig auffällig und nur selten untersucht worden. Adrenalingaben wirken nur sehr kurze Zeit vorübergehend sinkt das proteingebundene Jod um einen kleinen Betrag. Man erklärt dies mit erhöhtem Verbrauch an Schilddrüsenstoffen in der Peripherie infolge des durch Adrenalin erhöhten Stoffumsatzes². In der Hypophyse wird durch Adrenalin die Sekretion von thyreotropem Hormon vermehrt und die Jodspeicherung der Schilddrüse vorübergehend erhöht.

¹ Preisotcs (1952)

² Klein (1953a)

direkt an den Thyreozyten angreifen außerdem werden Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennieren auch durch den Hypophysenvorderlappen vermittelt d. h. durch Thyreotropin bzw. kortikotropes Hormon (ACTH). Im Hypophysenvorderlappen liegen jene Zellen, in denen diese beiden glandotropen Hormone entstehen, dicht benachbart, so daß bei erhöhter Beanspruchung ihre spezifischen Funktionen interferieren. Die Erfahrung zeigt, daß ACTH und Thyreotropin in der Regel nicht gleichzeitig vermehrt sind, sondern daß erhöhte thyreotrope Aktivität zu einer Finschränkung der kortikotropen führt und umgekehrt. Wenn die Schilddrüse aktiver wird, so geht die Leistung der Nebennieren zurück.¹

Vermehrte Aktivität von ACTH drückt die Jodspeicherung in der Schilddrüse und der Gehalt an eiweißgebundenem Jod geht zurück. Unterwertige Funktion der Nebennierenrinde führt umgekehrt über vermehrtes ACTH zur Drüsenregulation der Thyreotropinausschüttung, die Schilddrüse verliert ihre normale Anregung und wird inaktiver.

Durch diese Steuerung ihrer Funktion durch direkte gegenseitige Beeinflussung oder über den Hypophysenvorderlappen wird die Schilddrüse beim Gesunden immer gerade auf jener Aktivitätsstufe gehalten, die eine optimale Funktion der Nebennieren ermöglicht und auch umgekehrt. Beide Drüsen müssen unter physiologischen Umständen immer zu sammenarbeiten.

Bei schilddrüsen- und nebennierenlosen Tieren nimmt der durch Thyroxingaben gesteigerte Sauerstoffverbrauch vom 3. Tag an wieder ab und sinkt sogar unter die Norm und steigt erst dann wieder an, wenn gleichzeitig Extrakte aus Nebennieren gegeben werden.² Dies beruht darauf, daß unter Thyroxinwirkung körpereigenes Protein verbrennen muß und daß bei Fehlen der Nebennieren dieses nicht schnell genug desaminiert werden kann, um verbrennen zu können. Corticoide sind in diesem Sinn also konditionierende Hormone für Thyroxin.

Besteht eine Überfunktion der Schilddrüse längere Zeit, so kann die Nebenniere manchmal den Impulsen des vermehrten Corticotrophin nicht mehr nachkommen. Sie erlahmt und erschöpft sich, und daher gehören Erscheinungen der relativen Nebenniereninsuffizienz häufig zum Bild solcher Hyperthyreosen. Muskelschwäche, Durchfälle, Pigmentierungen, Haarausfall, im Harn sind die 17-Keto-steroidwerte bis an die untere Grenze der Norm vermindert. Exogenes ACTH ist in solchen Fällen häufig nicht mehr recht wirksam, da die Nebennieren schon zu erschöpft sind. Auf diese Weise kommen die Krankheitsbilder zustande, die Jahn wegen des schwerkranken Zustandes der Patienten als „dekompensierende Hyperthyreosen“ bezeichnet hat.

Aber auch beim thyreogenen und hypophysären Myxödem besteht fast immer eine unterwertige Funktion der Nebennieren. Gibt man Thyroxin, so steigen alle Stoffwechselvorgänge wieder an, dabei ist die Mitwirkung der adäquaten Nebennierenfunktion notwendig. Kann die Nebennierenrinde den steigenden Anforderungen nicht folgen, so kann es zur manifesten Nebenniereninsuffizienz

¹ Oberdisse (1957)

² Hoffmann (1948)

Der Jodgehalt des Blutes variiert mit der Ovarialfunktion. Das erweißgebundene Jod ist während der Menses und der Schwangerschaft erhöht als Ausdruck der gesteigerten Beanspruchung der Schilddrüse. An der Jodidgie der Schilddrüse findet man aber keine Variationen mit dem Menstrualzyklus. Wahrscheinlich sind unsere Meßverfahren noch zu unempfindlich.

Der biologische Mechanismus für die Wechselwirkung zwischen Ovar und Schilddrüse ist noch nicht völlig aufgeklärt, wahrscheinlich verläuft er über die Hypophyse. Sicher ist nur, daß thyreotrope und gonadotrope Faktoren beide in den β Zellen des Vorderlappens gebildet werden und ihre Ausschüttung in der Regel gleichsinnig beeinflußt wird. Da Östrogene die Sekretion der Gonadotropine aus dem Vorderlappen zurückdrängen, tritt in der Regel auch eine Verringerung der Thyreotropinausschüttung ein. Daher kann man mit Gaben von Östrogenen die Schilddrüsenaktivität abschwächen und dieses Prinzip bei Frauen in der Behandlung der Hyperthyreose ausnutzen¹. In Ausnahmefällen kann man auch bei Männern diese Östrogenwirkung therapeutisch verwenden. Androgene wirken nämlich nicht auf den Vorderlappen zurück und sind daher zur Drosselung der Schilddrüse nicht brauchbar. Androgene haben in solchen Fällen nur den Sinn feminisierenden Effekten der Östrogene entgegenzuwirken.

Die bei zunehmender Hyperthyreose immer stärker werdenden Menstruationsstörungen regeln sich nach erfolgreicher Behandlung der überaktiven Schilddrüse meist von selbst.

Umgekehrt wird die Schilddrüse dann aktiviert, wenn die Konzentration an Östrogenen plötzlich zurückgeht, wie etwa im Klimakterium nach Kastration usw. Schon minimale Mengen Thyroxin steigern ja die Erregbarkeit des Sympathikussystems und führen dazu, daß sich klimakterische Beschwerden ausbilden, die als Abortivformen einer Hyperthyreose imponieren (dauerndes Hitzegefühl, Blutwallungen an Kopf und Hals, Schweißausbrüche, psychische Übererregbarkeit usw.). Östrogene sind bewährte Mittel gegen diese klimakterisch bedingten Erscheinungen erhöhter Schilddrüsenaktivität. Der leicht erhöhte Grundumsatz der sympathikogen und thyreogen bedingt ist, geht dabei wieder zurück.

Mit der Zurückdrängung des Thyreotropin durch Östrogene kann man auch die strumigene Wirkung der antithyreoidalen Substanzen wirkungsvoll mindern. Im Hypophysenvorderlappen bleibt daher auch die Entwicklung der basophilen Thyreoidektomiezellen aus.

Infantile Ovarien und Uteri wachsen unter dem Einfluß der Gonadotropine während der Pubertätszeit zur ausgereiften Größe. Schilddrüsenhormone und dazu notwendig und ebenso somatotropes Hormon der Hypophyse, die also konditionierende Hormone für die Gonadotropine darstellen.

Beide Geschlechter erweisen sich in ihrer Stellung gegenüber der Schilddrüse auffällig verschieden. Weibchen nehmen bei gleichen Thyroxindosen weniger an Gewicht ab als Männchen. Bei gesunden Schwangeren wirkt Thyroxin erfahrungsgemäß schwächer als sonst. Dies erklärt sich aus einer verstärkten Inaktivierung des Thyroxins in der weiblichen Leber. Thyroxinmetaboliten reichern sich nämlich darin fast doppelt so stark an als in der männlichen Leber. Erst nach Entfernung der Hypophyse wird die Thyroxinspeicherung bei Weibchen auf die Werte der männlichen Leber heruntergedrückt. Kastration allein übt keinen Einfluß aus.

Nur Trijodthyronin verhält sich bei beiden Geschlechtern gleichartig.

¹ Oberdisse *cs* (194-)

² Taurog *cs* (1936)

d) Wechselbeziehungen zwischen Keimdrüsen und Schilddrüse

Optimale Aktivität der Schilddrüse ist Voraussetzung für eine ungestörte Funktion der gesunden Keimdrüsen. Sowohl die endokrinen Leistungen der Keimdrüsen als auch die Produktion von Keimzellen hängen vom Funktionszustand der Schilddrüse entscheidend ab.

Relativ einfach liegen die Verhältnisse bei männlichen Wesen. Verfütterung der Schilddrüsenhormone beschleunigt die sexuelle Reifung, fördert die normale Entwicklung der männlichen Attribute, erhöht die Menge der Spermien und steigert damit die Fruchtbarkeit. Schilddrüsenhormone fördern die Bildung der männlichen Prägungstoffe und erhöhen durch die allgemeine Stoffwechselaktivierung wohl auch die Empfindlichkeit jener Zellen, die auf die männlichen Prägungstoffe ansprechen. Testosteron hat wenig Einfluß auf die Jodspeicherung in der Schilddrüse. Histologisch zeigt sie Zeichen von Aktivierung. Bei Hyperthyreose ist wegen der erhöhten Affektbereitschaft gelegentlich die Libido gesteigert.

Weit umfassender und vielgestaltiger sind die Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Ovarien.

Schon im Abschnitt über die allgemeine Bedeutung der Schilddrüse wurde darauf hingewiesen, daß die Metamorphose zur reifen Frau einer gesteigerten langfristigen Mitwirkung der Schilddrüse bedarf und daß daher Schilddrüsenerkrankungen bei Frauen weit häufiger sind als bei Männern.

Schilddrüsenerkrankungen wie Kropf, Hypo- und Hyperthyreose entwickeln sich bei biologischen Situationen, die einen ausgesprochen ovariellen Akzent tragen¹. In all diesen Fällen ist der Bedarf der peripheren Körperzellen an Schilddrüsenhormonen wegen der morphokinetischen Aufgaben erhöht, der bei genügendem Angebot an exogenem Jod durch eine gesteuerte Aktivierung der Schilddrüse² gedeckt werden kann. Pubertät und Graviditätskropfe sind seit Jahrhunderten bekannt.

Hyperthyreosen entwickeln sich auf dem Boden einer reaktiven Kropfbildung häufig schon in der Pubertät, in Klimakterium und Menopause, aber nur selten in der Schwangerschaft.

Sterilität und habitueller Abort zeigen sich häufig mit erniedrigtem Grundumsatz und sind daher mit Unterfunktion der Schilddrüse verknüpft. Beides kann durch Gaben von Schilddrüsenhormonen erfolgreich behandelt werden. Bei Kühen ließ sich die Milchleistung³ bei Hennen die Eierproduktion⁴ steigern. Schilddrüsenlose Hühner legen nur wenige kleine und dunnschalige Eier.

Auf eine unmittelbare Beziehung zwischen Schilddrüse und Ovar weisen zwei interessante Befunde hin. Das Vorkommen von Schilddrüsengewebe im Ovar als teratoide Bildung, das sogar analog einer Schilddrüse an Struma oder Hyperthyreose erkranken kann und der relativ hohe Jodgehalt im Ovar (vgl. Tab. 1).

Das Ovar ist nach der Schilddrüse das jodreichste Gewebe bei allen untersuchten Tierarten.⁵ Im Ovar der erwachsenen Frau fanden sich unabhängig vom Lebensalter 0,17 bis 2,5 mg Jod, d. h. 14fach angereichert gegenüber Herz, Leber, Milz und Nebennieren. Schon beim neugeborenen Mädchen sind Schilddrüse und Ovar am jodreichsten. Im Experiment werden Radiojod und besonders markiertes Trijodthyronin im Ovar konzentriert.

¹ Schenk (1936)

² Looser (1936)

³ Blaxter (1945)

⁴ Hinchester (1939)

⁵ Maurer *cs.* (1928)

Sturm *cs.* (1938)

Gross (1955)

und chirurgische Eingriffe an der Schilddrüse beeinträchtigen ihre Blutversorgung. Aber schon durch den erhöhten Stoff- und Mineralumsatz bei der Hyperthyreose allein werden die Epithelkörperchen stark beansprucht, weil Kalzium und Phosphate im Übermaß durch den Harn verlorengehen und die Verluste sich so weit steigern können, daß es zu tetanischen Erscheinungen¹ oder Osteoporose kommen kann. Bei genügender Kalziumzufuhr kann die Bilanz aber positiv gehalten und die Osteoporose vermieden werden.

Bei Hypothyreose sind Störungen des Knochenwachstums die Regel. Die Epiphysenfugen bleiben auch beim Erwachsenen noch offen. Zähne entwickeln sich schlecht und sind sehr anfällig gegen Karies, lockern sich und fallen aus. Der Kalziumgehalt im Serum liegt an der unteren Grenze der Norm. Zur Tetanie kommt es aber nicht. Durch Schilddrüsenpräparate kann man die thyreogen bedingte Karies hemmen und die Hypoalkämie normalisieren.

Für die Heilung einer Rachitis durch Vitamin D ist optimale Funktion der Schilddrüse notwendig. Hypothyreotische Kinder sind gegenüber Stoßdosen von Vitamin D empfindlicher als normal wachsende Kinder.

In den Beziehungen zwischen Thymus und Schilddrüsenerkrankungen haben sich unsere Anschauungen im Laufe der letzten Jahrzehnte geändert.

Bei der Hyperthyreose ist nicht selten der Thymus vergrößert mit ausgesprochener Hyperplasie seines spezifischen Gewebes. Auch das lymphatische Gewebe im ganzen Körper ist stärker entwickelt und aktiver, gemessen am erhöhten Einbau von Radiophosphor. Diese Hyperplasie des Thymus deutet man als Ausdruck einer relativen Erschöpfung der Nebennieren, die ja über ihre Leistungsfähigkeit hinaus beansprucht werden. Cortison unterdrückt nämlich diese Überentwicklung des Thymus und des lymphatischen Gewebes.

Früher hatte man angenommen, daß bei der Hyperthyreose der Thymus Giftstoffe bilde und hat ihn operativ oder durch β -Strahlung verkleinert. Die Thymusvergrößerung ist aber gar nicht Ursache der hyperthyreotischen Erscheinungen, sondern ihre Folge. Da lymphatisches Gewebe und Thymus aber Thyreotropin inaktivieren können, hält man es für besser, diese Fähigkeit bei der Hyperthyreosebehandlung auszunutzen und hat daher die Thymusverkleinerung wieder aufgegeben.

Eine medikamentöse Zurückdrängung der Thymusfunktion ist also therapeutisch nicht notwendig. Die Indikation zur Anwendung von Cortison beruht auf andern Gegebenheiten, nicht aber auf der Thymushyperplasie.

6 Auswirkungen der gesunden und kranken Schilddrüse auf einige wichtige Organfunktionen

a) Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Psyche, Sinnesorganen, autonomem und peripherem Nervensystem

Sowohl Gehirn wie auch Schilddrüse können die Stellung des primär affizierten Organsystems einnehmen, von dem dann Wirkungen ausgehen, die sekundär Schilddrüse bzw. Gehirn zum abhängigen Organ machen. Zunächst behandeln wir

¹ Schenk (1956)

² Gyllenstein (1954)

e) Beziehungen der Schilddrüse zu Hypophysenhinterlappen, Pankreas, Epithelkörperchen und Thymus

Über Beziehungen des Hypophysenhinterlappens zur Schilddrüse ist nur wenig bekannt. Adiuretin hemmt auch die Thyroxindiurese. Dies zeigt sich darin, daß die Diurese nach Schilddrüsenexstirpation beim hypophysären Myxödem schon nach wenigen Tagen auftritt, beim thyreogenen Myxödem dagegen erst nach Wochen.

Auffällig und in ihrer Bedeutung noch ungeklärt ist die Anreicherung von markierten Schilddrüsenhormonen im Hypophysenhinterlappen bei Hunden und Kaninchen, sie kommt bei Katzen, Meerschweinchen und Ratten nicht zustande. Das Verhalten des gesunden und kranken Menschen ist noch unbekannt.

Durch chromatografische Analyse ist gesichert, daß sich nämlich nicht nur jodhaltige Metaboliten anreichern, sondern auch notorisches Thyroxin und Trijodthyronin, und zwar in etwa gleichen absoluten Mengen. Markiertes Jod sammelt sich in der Hormonphase auch in gewissen Hirnteilen von Ratten und Meerschweinchen an. Die Anreicherung beträgt im Hinterlappen das 37fache, im Tuber cinereum das 22fache, in der Stirnhirnrinde das 1fache, im Hypothalamus das 16fache und im Hypophysenvorderlappen das 14fache der Leberkonzentration, während andere Hirnteile weit weniger organisch gebundenes Jod sammeln als die Leber. Durchschneidet man den Hypophysenstiel, so atrophiert zwar der Hinterlappen, behält aber seine Fähigkeit, Thyroxin zu sammeln. Fehlt die Hypophyse vollständig, so reichert kein Hirnteil mehr organisch gebundenes Jod an. Can man dagegen beim hypophysären Tier Thyreotropin, so reichern Zwischenhirn und Stirnhirnrinde sofort wieder das Jod an. Thyreotropes Hormon hat sich im Tuber cinereum mit Sicherheit nachweisen lassen. Dies konnte mit der spezifischen Anreicherung von jodhaltigen Schilddrüsenstoffen in Zusammenhang stehen.

Diese Befunde sind für die Aufklärung der Übertragung thyreotroper Impulse von Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen recht bemerkenswert.

Die Beziehungen zwischen Schilddrüsenkrankungen und Pankreas sind komplex. Bei der Hyperthyreose sind die mittleren Blutzuckerwerte normal bis leicht erhöht, nicht zuletzt auch wegen der gesteigerten Adrenalinempfindlichkeit. Je nach dem Grad der Mitbeteiligung der Nebennierenrinde ist die Zuckertoleranz verändert, meist vermindert. Häufig besteht alimentäre Glykosemie wegen der erhöhten und beschleunigten Stoffumsetzungen. Insulin wird vermehrt verbraucht¹ und spricht daher schlecht an, weil meist auch Leberglykogen fehlt. Die Empfindlichkeit gegenüber Insulin ist also vermindert. Die Neigung zur Azidose ist beim hyperthyreoten Diabetiker erhöht.

Bei der Hypothyreose liegen die Blutzuckerwerte an der unteren Grenze der Norm, auf orale Zugaben reagieren sie träge, die Empfindlichkeit gegenüber Insulin ist erhöht.

Die Schilddrüse wirkt nachhaltiger auf den Kohlenhydratstoffwechsel als umgekehrt das Pankreas auf die Hyperthyreose. Die besonderen Einzelheiten in der Arzneibehandlung bei Kombination von Diabetes mit Hyper- und Hypothyreose werden im I. klinischen Teil (S. 189) besprochen.

Wegen der engen Nachbarschaft werden die Epithelkörperchen nicht selten durch Schilddrüsenkrankungen in Mitleidenschaft gezogen. Blutungen, Tumoren

¹ Sturm *et al.* (1956)

² Houssay (1946)

Elgee *et al.* (1955)

ihre Wahrnehmungen Piechen und Schmecken sind abgestumpft Tastempfindung und Muskelkoordination beim Nehen Schreiben usw gestört der fein schlagige Tremor der Hände und Finger ist typisch

Alle diese augenfälligen Symptome und psychischen Abartigkeiten reagieren überraschend gut auf Medikamente die die Schilddrüsenfunktion dämpfen Mit dem Rückgang der Hyperthyreose verschwinden auch die krankhaften psychischen Erscheinungen rasch und restlos

Ebenso reversibel sind auch die psychischen Veränderungen bei Hypothyreosen Die auffälligen Veränderungen im Wesen der Kranken die uninteressiert antriebsarm depressiv und nachlässig werden reagieren gut auf die medikamentöse Gabe von Schilddrüsenhormon

Wird bei der Myxödembehandlung der Stoffwechsel durch Thyroxingaben zu bruch gesteigert so kommen Herz und Kreislauf oft nicht mehr mit und bleiben in ihren Leistungen gegenüber den plötzlich erhöhten Anforderungen zurück Die Folge davon ist daß ein empfindliches Organ wie das Gehirn auf die entstehende Hypoxie mit Krämpfen reagiert oder die Nebennieren mit Insuffizienzerscheinungen

Auch im Tierversuch erweist sich die Erregbarkeit der Hirnrinde von der Schilddrüsenfunktion abhängig Durch Entfernung oder Dämpfung der Schilddrüse wird die Erregbarkeit vermindert durch Thyroxin und Trijodthyronin wieder normalisiert und zwar sowohl durch direkte Einwirkung auf die Ganglienzellen wie auch indirekt über Anregung der Nebennieren

Vom autonomen Nervensystem wird nur der sympathische Anteil durch die Schilddrüsenfunktion berührt Schon bei leichter Hyperthyreose wird die Erregbarkeit des ganzen Sympathikusystems sehr gesteigert In Tierversuchen wirken in diesem Sinn schon Thyroxinverdünnungen die noch kaum stoffwechselsteigernd wirken Thyroxin sensibilisiert auch überlebende Organe für adrenergetische Reize wie z. B. Adrenalin wirkt also sicherlich auf Grund eines peripheren Mechanismus Hier können die Sympathikusblocker (vgl. S. 130) eingreifen Auch die Zentrale des Sympathikus im Hypothalamus wird durch Wirkung von Thyroxin bzw. seinen Metaboliten vermehrt erregbar und auf der Dämpfung dieser Übererregung beruht die günstige Wirkung von Zwischenhirnnarkotizis (vgl. S. 111) Daß Radiojod sich in der Hormonphase elektiv im Bereich dieser Zentren anreichert¹ ist eine gute Stütze für die Annahme daß Thyroxin auch den zentralen Sympathikusbereich übererregbar macht Die Annahme eines verminderten Abbaus von Adrenalin bei der Hyperthyreose hat sich durch neuere Befunde nicht stützen lassen²

Auch die bei Hyperthyreose so charakteristische Tachykardie beruht auf der Übererregbarkeit ganglionärer Strukturen im Herzen und deren Sensibilisierung für adrenergetische Impulse denn auch isolierte Herzen von hyperthyreotischen Tieren zeigen noch die erhöhte Schlagfolge³ Sogar Impulse vom Vagus aus beschleunigen den Herzschlag denn bei der Impulsübertragung des Vagusreizes

¹ Sturm *cs* (1956)

² Gellhorn *cs* (1941)

³ Holt *cs* (1956)

⁴ Hoffmann *cs* (1953)

die Frage Welche Wirkungen gehen von Gehirn und Nervensystem aus und wie beeinflussen sie die Schilddrüse?

Erregung der Psyche etwa durch Schreck kann zur akuten Auslösung einer Hyperthyreose führen wie sich an einzelnen Fällen mit lucidenloser charakteristischer Anamnese hätte zeigen lassen Solche Fälle sind aber so selten daß man annehmen muß daß nur bei einer bestimmten psychosomatischen Konstellation es zur Entwicklung eines solchen Schreckbasenow kommen kann Die vielen Schreckerlebnisse während der Kriegszeit führten jedenfalls sehr selten zu psychisch ausgelosten Hyperthyreosen Auch chronische Zustände seelischer Spannung können höchstens bei psychisch schon stigmatisierten Personen zu einer Hyperthyreose führen

Nur wenige Tierarten haben jene besondere psychosomatische Struktur daß sie zum Studium psychischer Einflüsse auf die Schilddrüse geeignet waren Nur bei Wildkaninchen und Katzen nicht aber bei Hunden kann man nämlich beobachten daß durch psychische Erregung die Schilddrüsenfunktion gesteigert wird¹ Werden Wildkaninchen durch Frettchen gehetzt so entwickeln sich innerhalb von Stunden Exophthalmus und histologischer Umbau der Schilddrüse in das Bild der überaktiven mit akutem Kolloidschwund Im Blutserum war dabei thyreotropes Hormon vermehrt ACTH vermindert² Werden Katzen in emotionelle Erregung versetzt so führt dies eindeutig zur Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen wie der Radiojodtest erwiesen hatte³

Auch beim Menschen hat man mit dem Radiojodtest zeigen können daß affektive Erregung zu vorübergehender Steigerung der Schilddrüsenfunktion führt Beim Elektroschock wie er in der Therapie endogener Psychosen angewandt wird kommt es innerhalb von Minuten zu einer deutlichen Steigerung des Proteinjods im Blutserum⁴

Alle Einwirkungen und Reize die zu psychischen Alterationen führen werden zunächst in den Arealen des Zwischenhirns (also subkortikal) verarbeitet und wirken sich dann sekundär sowohl im psychischen als auch im somatischen Bereich aus Von den primär betroffenen Zwischenhirnzellen nimmt der Impuls seinen Weg zum Hypothalamus und von hier aus zu den verschiedenen Organsystemen u a auch zum Hypophysenvorderlappen⁵ Die Ausschüttung von thyreotropem Hormon ins Blut hat sich in Fällen emotionaler Erregung nachweisen lassen

Wenn durch manche Vergiftungen (mit Quecksilber Blei Kohlenoxyd)⁶ Tumoren Enzephalitis Atherosklerose manchmal eine Hyperthyreose ausgelöst wird so kommt dies wahrscheinlich durch den gleichen Mechanismus zustande Veränderte Reaktionslage von Ganglienzellen im Zwischenhirn die über den Hypophysenvorderlappen die Schilddrüse aktivieren Die erhöhte Ausschüttung von Thyreotropin ist hier noch nicht nachgewiesen worden wohl weil die Fälle zu selten sind

Pathologische Schilddrüsenfunktion führt aber auch zu Rückwirkungen im psychischen Bereich und auch für diesen Fall sind die Stoffwechselveränderungen in den hochempfindlichen Ganglienzellen des Zwischenhirns die Vermittlungsinstanzen Bei Hyperthyreose zeigen sich fast bei jedem Kranken psychische Abweichungen von der Norm Manchmal stehen solche Symptome sogar im Vordergrund Die Kranken sehen und hören schlechter und tauschen sich über

¹ Eickhoff (1949)

² Kracht (1953)

³ Amiragora (1955)

⁴ Lemeth (1958)

⁵ Harris (1955)

Strauss et al (1954)

Bei Hyperthyreosekranken ist — wie oben dargelegt — die Korrelation zwischen Stoffwechsel und Kreislauf gelockert ja manchmal völlig durchbrochen die Readsche Formel ist daher kaum gültig¹

Bei Hypothyreose entwickelt sich häufig aus noch kaum geklärten Gründen eine Atherosklerose sehr früh und stark ausgeprägt die bei Kreislaufbelastungen bedenklich werden kann Auch sie geht bei Behandlung mit Schilddrüsenstoffen überraschend gut zurück

c) Auswirkungen der Schilddrüsenfunktion auf Leber, Niere und Verdauungsorgane

Von den lebenswichtigen Organen wird die Leber durch den erhöhten Stoffwechsel in jedem Fall intensiv beansprucht Außerdem ist die Leber im Intermediärstoffwechsel der Schilddrüsenhormone aktivierend und inaktivierend beteiligt (siehe § 33) Da dieses Organ mit einer großen Leistungsreserve ausgestattet ist sind spezifische Leberschädigungen bei der Hyperthyreose bisher nicht bekannt geworden Zeichen von Überlastung der Leber können als Ikterus in Erscheinung treten mitbedingt durch kardiale Dekompensation Versagen der Leber kann — verbunden mit Herzinsuffizienz — zur unmittelbaren Todesursache werden

Crile vermutet daß thyreotoxisches Koma aber auch Delirien und Psychosen bei der Hyperthyreose auf unterwertige Leberfunktion zurückzuführen waren Die Leber verarmt bei der Hyperthyreose an Glykogen Vitamin B₁ und wichtigen Metaboliten so daß ihre Stoffwechselarbeit unter wesentlich ungünstigeren Bedingungen ablaufen muß als beim Gesunden Daher muß man bei verschleppten oder erschöpfenden Hyperthyreosen darauf bedacht sein verschleuderte Leberreserven durch arzneiliche Substitutionstherapie wieder zu ergänzen (s S 110)

Die Niere ist bei den Schilddrüsenenerkrankungen wenig beteiligt Auch dieses Organ ist mit großer Reserveleistung ausgestattet Beim Myxödem tritt unter der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen mit zunehmender Besserung des hypothyreoten Zustandes eine auffällige Diurese auf

Der erhöhte Stoffwechsel des Hyperthyreosekranken verlangt eine große Kalorienzufuhr mit der Nahrung Die ganze Verdauungsarbeit ist aber beschleunigt die Peristaltik gesteigert die Ausnutzung der Kost dadurch vermindert Erbrechen Durchfälle und gelegentlich schwere Appetitlosigkeit vermindern die Menge resorbierter Nährstoffe dadurch nehmen die Kranken rasch an Körpergewicht ab Der größere Flüssigkeitsumsatz bei der beschleunigten Verdauungsarbeit beansprucht natürlich den Kreislauf

Die vermehrte Peristaltik der Verdauungsorgane ist vom Nervensystem weitgehend unabhängig und durch symptomatische Behandlung wenig beeinflussbar sie bessert sich aber bei antithyreoidaler Behandlung

d) Schilddrüsenenerkrankungen und Arbeitsstoffwechsel des Muskels

Muskelschwäche und leichte Ermüdbarkeit bei Hyperthyreose beruhen darauf daß der Arbeitsstoffwechsel des Muskels empfindlich beeinträchtigt ist Der

¹ Fischer (1954)

durch Azetylcholin wird unter der Thyroxinwirkung in den intrakardial liegenden Ganglien besonders viel Adrenalin freigesetzt und es kommt daher zum paradoxen Vaguseffekt. Dies zeigt daß es wenig sinnvoll ist bei der Hyperthyreose den übermäßigen Sympathikotonus etwa dadurch auszugleichen daß man nun den Vagustonus erhöht. Dies ist bei der Verordnung von Sedativen (vgl. § 111) wohl zu bedenken.

Selbstverständlich kommt beim gesunden Organismus noch hinzu daß wegen des erhöhten Energieumsatzes Stoffwechselprodukte vermehrt gebildet werden die ihrerseits die Herzfrequenz steigern.

b) Auswirkungen der gesunden und kranken Schilddrüse auf den Blutkreislauf

Die Lebensaussichten eines Hyperthyreosekranken hängen fast nur von seinem Kreislauf ab. Alle Großen sind dabei verändert. Das Minutenvolumen steigt auf das 2 bis 6fache der Norm, die zirkulierende Blutmenge hat zugenommen, die Stromungsgeschwindigkeit ist bis zum 3fachen beschleunigt, die Pulsamplitude vergrößert. Bei Hypothyreose sind alle diese Werte im reziproken Sinn verändert.

Das Herz ist bei der Hyperthyreose sehr schwer belastet, denn sein Glykogenvorrat ist gering geworden und kann nicht mehr in einer Arbeitspause ergänzt werden. Überwärmtes Blut und erhöhter Sympathikotonus zwingen dem Herzen zudem eine vermehrte Schlagfolge auf, die unökonomisch ist und viel Kraft vergeudet. Dabei sind Ernährung und Sauerstoffversorgung des Herzens wesentlich verschlechtert, weil infolge der beschleunigten Stromung das Blut in der Lunge nicht voll arterialisiert und im Herzen schlecht ausgenutzt werden kann.

Bei diesen belastenden Bedingungen, die sich gegenseitig noch verschärfen, kann es daher zu Insuffizienzerscheinungen kommen: zu Arrhythmien und Störungen der Schlagfolge, besonders wenn das Herz schon vorher nicht voll leistungsfähig war. Digitalis und Chinidin sprechen bei dieser thyreogen bedingten Herzinsuffizienz schlecht an (s. S. 114) und können nicht wirksam werden, solange der überhohte Stoffwechsel weiter besteht. Denn bei dem hyperthyreotisch erhöhten Umsatz aller Organe kommt es zur schwersten Belastung des Kreislaufs dadurch, daß die Blutverteilung grundlegend gestört ist.

Infolge der Überwärmung müssen Haut und Körperperipherie so intensiv durchblutet werden, daß der Blutbedarf der Organe des Körperkerns nicht mehr gedeckt werden kann, aber gerade wegen ihres erhöhten Stoffwechsels benötigen die inneren Organe eine besonders intensive Durchblutung. Beide Forderungen widersprechen sich also, und da die Blutverteilung im Dienste der Wärmeregulation Vorrang hat, ist die Folge, daß die inneren Organe zu kurz kommen. In Hirn und Leber kommt es zu Hypoxie, wie es sich in den Symptomen der thyreotoxischen Krise im Extremfall zeigt.

Alle vorgenannten Belastungen von Kreislauf und Herz werden mit zunehmender Besserung der Hyperthyreose geringer. Auch Rhythmusstörungen und Insuffizienzerscheinungen sind vollkommen reversibel. Ein leistungsfähiges Herz bleibt bei der Hyperthyreose im Grunde ungeschädigt. Die wichtigste Behandlung besteht also darin, die Hyperthyreose kausal durch antithyreoidale Mittel zu bessern.

Bei Hyperthyreosekranken ist — wie oben dargelegt — die Korrelation zwischen Stoffwechsel und Kreislauf gelockert ja manchmal völlig durchbrochen die Readsche Formel ist daher kaum gültig¹

Bei Hypothyreose entwickelt sich häufig aus noch kaum geklärten Gründen eine Atherosklerose sehr früh und stark ausgeprägt die bei Kreislaufbelastungen bedenklich werden kann Auch sie geht bei Behandlung mit Schilddrüsenstoffen überraschend gut zurück

c) Auswirkungen der Schilddrüsenfunktion auf Leber, Niere und Verdauungsorgane

Von den lebenswichtigen Organen wird die Leber durch den erhöhten Stoffwechsel in jedem Fall intensiv beansprucht Außerdem ist die Leber im Intermediärstoffwechsel der Schilddrüsenhormone aktivierend und inaktivierend beteiligt (siehe S. 33) Da dieses Organ mit einer großen Leistungsreserve ausgestattet ist sind spezifische Leberschädigungen bei der Hyperthyreose bisher nicht bekannt geworden Zeichen von Überlastung der Leber können als Ikterus in Erscheinung treten mitbedingt durch kardiale Dekompensation Versagen der Leber kann — verbunden mit Herzinsuffizienz — zur unmittelbaren Todesursache werden

Crile vermutet daß thyreotoxisches Koma aber auch Delirien und Psychosen bei der Hyperthyreose auf unterwertige Leberfunktion zurückzuführen waren Die Leber verarmt bei der Hyperthyreose an Glykogen Vitamin B₁ und wichtigen Metaboliten so daß ihre Stoffwechselarbeit unter wesentlich ungünstigeren Bedingungen ablaufen muß als beim Gesunden Daher muß man bei verschleppten oder erschöpfenden Hyperthyreosen darauf bedacht sein verschleuderte Leberreserven durch arzneiliche Substitutionstherapie wieder zu ergänzen (s. S. 119)

Die Niere ist bei den Schilddrüsenenerkrankungen wenig beteiligt Auch dieses Organ ist mit großer Reserveleistung ausgestattet Beim Myxödem tritt unter der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen mit zunehmender Besserung des hypothyreoten Zustandes eine auffällige Diurese auf

Der erhöhte Stoffwechsel des Hyperthyreosekranken verlangt eine große Kalorienzufuhr mit der Nahrung Die ganze Verdauungsarbeit ist aber beschleunigt die Peristaltik gesteigert die Ausnutzung der Kost dadurch vermindert Erbrechen Durchfälle und gelegentlich schwere Appetitlosigkeit vermindern die Menge resorbierter Nährstoffe dadurch nehmen die Kranken rasch an Körpergewicht ab Der größere Flüssigkeitsumsatz bei der beschleunigten Verdauungsarbeit beansprucht natürlich den Kreislauf

Die vermehrte Peristaltik der Verdauungsorgane ist vom Nervensystem weitgehend unabhängig und durch symptomatische Behandlung wenig beeinflussbar sie bessert sich aber bei antithyreoidaler Behandlung

d) Schilddrüsenenerkrankungen und Arbeitsstoffwechsel des Muskels

Muskelschwäche und leichte Ermüdbarkeit bei Hyperthyreose beruhen darauf daß der Arbeitsstoffwechsel des Muskels empfindlich beeinträchtigt ist Der

¹ Fischer (1954)

Glykogenvorrat des Muskels wird verbraucht und nicht wieder aufgefüllt. Die Resynthese der Kreatinphosphorsäure verläuft daher nicht mehr optimal wie beim Gesunden: wertvolles Kreatin wird dadurch nutzlos als Kreatinin mit dem Harn ausgeschieden; der Arbeitsstoffwechsel ist unökonomisch geworden. Bei der großen Masse der Muskeln wirkt sich schon ein nur wenig verminderter Nutzeffekt für die Energiebilanz stark aus. Vitamin E, das zum Arbeitsstoffwechsel des Muskels notwendig ist, kann diese gestörte Ökonomie wieder herstellen und die Kreatininausscheidung im Harn vermindern. Diese thyreogene Myopathie hat also ganz andere Ursachen als die ihr so ähnliche Myasthenia gravis und reagiert daher auch nicht auf Prostigmin.

Bei Musclarbeit verbraucht schon der Gesunde mehr Thyroxin¹ als bei Ruhe, weil dabei auch nicht muskulare Organe ihren Stoffwechsel kooperativ steigern müssen.

e) Auswirkungen der Schilddrüsenfunktion auf das Stützgewebe

In Haut (und Schleimhäuten) typischer Lokalisation sind bei Hypothyreose Wasser und vor allem Muoproteide und Mukopolysaccharide (Hyaluronsäure) eingelagert²; die ihr die charakteristische Konsistenz des Myxödems geben. Auch in Muskeln, Niere und Gehirn haben sich Muoproteide vermehrt nachweisen lassen. Unter der Wirkung von Schilddrüsenhormonen verschwindet das Myxodem vollkommen, und unter den vielen stoffwechselsteigernden Stoffen hat allein Thyroxin und seine Verwandten diese Wirkung, die also in hohem Grad spezifisch ist.

An Haaren und Fingernägeln als Produkten von Matrizengewebe mit hohem Energiebedarf zeigt sich die schlechte Versorgung mit Schilddrüsenhormonen ganz ausgeprägt. Mit zunehmender Schwere und Dauer der Hypothyreose werden sie immer minderwertiger. Ähnlich veränderte Haare und Fingernägel findet man auch bei verschleppter Hyperthyreose und bezieht dies auf schlechte Utilisation des Blutes, das zu rasch durch diese peripheren Organe strömt.

Knochen, Knorpel, Bänder und Gelenkapseln als typisch bradytrophe Gewebe sind bei Hypothyreose unterwertig; zeigen dürftige Anpassung an funktionelle Beanspruchung und geben daher Anlaß, daß sich in der Folgezeit chronische Gelenkveränderungen manifestieren. In der Anamnese vieler Kranker mit chronischen Beschwerden bei Bewegungen finden sich häufig Hinweise auf zeitweilige Unterfunktion der Schilddrüse³.

Das zirkumskripte Myxodem, z. B. an Schienbein oder Orbita beim Exophthalmus, gelte als Beispiel für regional verschiedene Empfindlichkeit gegenüber Schilddrüsenhormon. Warum diese gerade immer dort besteht, ist schwer zu erklären. Aufbrauch lokaler Reserven, schlechte Utilisation des Blutes bei dürftiger Durchblutung mögen mitbeteiligt sein.

Wundheilung und Kallusbildung⁴ sind bei Hypothyreose verzögert, die Entwicklung von Granulationen und die Regeneration der Gewebe verschlechtert, was sich aus der Verminderung der Mitoserate erklärt.

¹ Escobar del Reyes (1956)

² Prédôtes (1952)

³ Ashoe Hansen (1951)

⁴ Hanke II (1936)

Die Technik macht sich den fördernden Einfluß der Schilddrüsenhormone auf das Haarwachstum zunutze. Die Wollproduktion von Schafen kann durch Verfüttern von Schilddrüsenhormonen verbessert und gesteigert werden¹.

f) Auswirkungen der Schilddrüse auf Blut und humorale Reaktionen

Bei Hypothyreose sind Plasmasweißkörper besonders Albumine kolloid osmotischer Druck und Viskosität vermehrt bei Hyperthyreose vermindert. Diese Veränderungen lassen sich auch im Tierversuch zeigen und beruhen auf einem spezifisch regulierenden Einfluß von Schilddrüse und Hypophysen auf die Plasmasweißkörper.

Die Schilddrüse hat als einzige endokrine Drüse unmittelbare Beziehungen zur Blutbildung. Bei ihrer Unterfunktion fehlt es an genügender Zellneubildung. Es besteht daher mäßige Anämie mit hohem Farbeindex (bis 1.9). Blutverluste werden langsam regeneriert. Am Knochenmark als Matrizengewebe zeigt sich besonders früh und eindringlich die ungenügende Versorgung mit Schilddrüsenhormon. Die Mitoserate ist beträchtlich vermindert. Bei der Hyperthyreose findet sich zwar gesteigerte Neubildung, aber auch vermehrter Untergang von Erythrozyten; ihre Lebensdauer ist verkürzt. Bei allen Schilddrüsenerkrankungen besteht relative Lymphozytose, die mit der Hyperplasie des lymphatischen Apparates und des Thymus zusammenhängt.

Die Persistenz gegenüber Infektionen, z. B. Tuberkulose, ist bei Hyperthyreose meist gesteigert, bei Hypothyreose vermindert. Die Aktivität der Nebennierenrinde wirkt dabei modulierend mit. Die Immunitätslage bei verschiedenen Noxen wird durch Schilddrüsenhormone völlig uneinheitlich beeinflusst.² Die anaphylaktischen Reaktionen verlaufen bei der Hyperthyreose milder, entzündliche Reaktionen kurzer⁴, aber etwas gesteigert. Bei Hypothyreosen ist die entzündliche Reaktion geringer.

g) Schilddrüsenerkrankungen und Auge Ophthalmopathie

Die Pathogenese der verschiedenen klinischen Formen von Ophthalmopathie sind häufig untersucht worden, aber noch keineswegs geklärt. Da Exophthalmus vor und nach mit und ohne Hyperthyreose vorkommen kann und in einem Grad nur selten mit der Stoffwechselsteigerung parallel geht, erweist er sich als weitgehend unabhängig von der Erkrankung der Schilddrüse. Man muß ihn daher wohl als klinische Ausdrucksform einer Störung in Organen betrachten, die biologisch der Schilddrüse übergeordnet sind.

Es ist zu unterscheiden zwischen der Retraktion des Oberlids (die die weiße Sklera oberhalb der Iris sichtbar macht und den starren Blick bewirkt) und dem echten Exophthalmus (= Protrusio bulbi) der den Abstand der Cornea vom lateralen Orbitalrand vergrößert. Im Tierversuch⁵ läßt sich der Exophthalmus einfach messen, da bei vielen Tieren die Augen so weit lateral liegen, daß der Abstand der

¹ Hart D. S. (1934)

² Rawson C. S. (1933)

³ Long D. A. C. S. (1931)

⁴ Ignazaleo C. S. (1936)

⁵ Smelser H. K. (1937)

beiden Cornere voneinander quer zur Körperachse den Grad des Augenvorschubs angibt

Überschaut man die heute vorliegenden Befunde, so erkennt man daß beim Zustandekommen der Ophthalmopathie mehrere Faktoren zusammenwirken die teils an äußeren Augenmuskeln teils an Geweben in der Augenhöhle und teils an beiden angreifen. Dadurch ergibt sich die Vielfalt der klinischen und pathologischen Befunde an Auge und Orbita.

Bereits bei Gesunden ist der Sauerstoffverbrauch der äußeren Augenmuskeln ungewöhnlich hoch. Schon auf eine kleine Minderung ihrer Blutversorgung reagieren sie daher sehr empfindlich und verlieren an Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft. Wegen ihres lebhaften Stoffwechsels sind sie auch besonders anfällig gegenüber der thyreogenen Myopathie (vgl. S. 68) mit ihrem spezifisch gestörten Muskelstoffwechsel¹. Ihre Durchblutung ist verschlechtert wegen des Ödems, das den introrbitalen (und später auch intrabulbären) Druck erhöht und damit den Abfluß von Blut und Lymphe behindert.

Die Lidretraktion und auch der seltene Lidschlag beruhen auf übersteigter Kontraktion des Musc. levator palpebr. als Folge des erhöhten Sympathikotonus der Hyperthyreose. Sekundäre Verdickung der Lider infolge behinderter Flüssigkeitszirkulation kommt erschwerend hinzu. Auch die übrigen Augensymptome lassen sich auf das Zusammentreffen von erhöhtem Sympathikotonus, Ödem und thyreogener Myopathie zurückführen. Diese thyreogene Ophthalmopathie geht meist mit dem Grad der Hyperthyreose parallel. Mit Trijodthyronin kann im Tierversuch starker Exophthalmus hervorgerufen werden.

Exophthalmus beruht auf Volumzunahme des retrobulbären Gewebes der Orbita infolge zunehmenden Ödems bei venöser Stauung lymphozytärer Infiltration und Fetteinlagerung, sogar zwischen die Fasern der Augenmuskeln. Erhöhter Sympathikotonus führt zur Kontraktion des M. Müller'schen Muskels, der zwar nicht das Auge vordrängt, aber zur Stauung in den abführenden Lymphbahnen und Venen führt, die ja durch diesen Muskel hindurchtreten. Das entstandene Ödem ist einem Myxodem, insofern ähnlich, als auch Hyaluronsäure² und andere Mukopolysaccharide im Orbitalgewebe eingelagert sind, es bildet sich nur sehr langsam zurück, selbst bei chirurgischer Entlastung der Raumbelastung am besten noch nach lokaler Anwendung von Hyaluronidase. Diese myxodematöse Komponente beim Zustandekommen des Exophthalmus wird manchmal dadurch bestätigt, daß an der Tibia gleichzeitig zirkumskriptes Myxodem auftritt, das man auf die gleiche Ursache wie die Ophthalmopathie bezieht. Zu dieser Auffassung paßt es auch, daß mancher Exophthalmus rasch auf Thyroxingaben hin zurückgeht, wobei das Thyroxin auf zweierlei Weise wirksam wird. Es beschleunigt die Inaktivierung des exophthalmischen Faktors und es fordert die Diurese, die das Ödem vermindert. Eine Retention von Natrium mag bei dieser Ödembildung erschwerend hinzukommen, denn durch Androgene wird mehr

¹ Smelser G. K. (1944)

² Langford (1951)

³ Ludwig A. W. (1950)

Natrium retiniert als durch Östrogene was die Ödembildung bei Männern begunstigt. Bei Frauen verschlimmert sich der Exophthalmus mit der Menstruation¹ wobei der Sympathikotonus der Lutealphase und die natriumretinierende Wirkung des Progesterons zusammenwirken.

Die Entstehung dieser Augenerscheinungen bezog man nun häufig auf eine Mehrausschüttung von Thyreotropin (thyreotrope Ophthalmopathie)² da sie am häufigsten auftritt nach der plotzlichen Beseitigung des überhöhten Stoffwechsels (z. B. Operation oder massive Chemotherapie). Infolge der Rückkopplung führt ja jede Senkung des Thyroxinpegels zu einer reaktiven Mehrausschüttung von Thyreotropin. Aber beim direkten Nachweis von Thyreotropin im Serum erwies er sich durchaus als nicht regelmäßig vermehrt. Bei Myxödem wo der Thyreotropinpegel häufig erhöht ist fehlt der Exophthalmus vollständig. Auch die Menge der Mukopolysaccharide in der Haut steigt durchaus nicht proportional mit dem thyreotropen Hormon im Serum³.

Beim Zustandekommen der Ophthalmopathie im Verlauf der Hyperthyreose mischen sich also hyperthyreotische und myxödematöse Komponenten. Einen Ausweg aus diesem scheinbaren Dilemma ermöglicht die Beobachtung^{4, 5} daß sich in Hypophysenextrakten neben zwei thyreotropen Faktoren noch ein besonderer exophthalmischer Faktor chemisch hat differenzieren lassen^{7, 8}.

Extrahiert man nämlich rohe Präparate von Thyreotropin mit 8% iger Trichloressigsäure so löst sich die thyreotrop wirksame Fraktion, die exophthalmische bleibt im Rückstand⁹. Behandlung mit elementarem Jod zerstört die thyreotrope Wirksamkeit, die exophthalmische bleibt z. T. erhalten¹. Eine vollständige Trennung ist chemisch bisher noch nicht geglückt. Ob diese verschieden wirksamen Fraktionen unabhängig voneinander gebildet werden und ob beim Exophthalmus z. B. der exophthalmische Faktor stark vermehrt ist, ist noch nicht untersucht. Wenn ein exophthalmischer Faktor unabhängig von einem thyreotropen wirksam werden konnte, so wurde vor allem verständlich, daß sich die Ophthalmopathie so häufig ohne Zusammenhang mit dem Grad der Schilddrüsenerkrankung entwickelt.

7 Vorstellungen über das Zustandekommen des Morbus Basedow

Bisher gibt es bei der Hyperthyreose nur eine sehr wirksame symptomatische aber keine wirklich kausale Therapie. Sowohl nach chirurgischer wie chemotherapeutischer Verkleinerung der Schilddrüse ist die Funktion des zurückbleibenden Restes oft noch deutlich hyperthyreotisch verändert. Wie es nämlich zum Basedow kommt, welche pathologisch-physiologischen Umstände dabei zusammentreffen müssen, ist bisher unbekannt. Wenn wir hier einige Befunde und Vorstellungen diskutieren, die das Zustandekommen des Basedow verständlich machen könnten, möchten wir damit zu Überlegungen anregen, die eine atiotrope Therapie oder Prophylaxe zum Ziel haben.

¹ Riederer J. (1905)

Dobyns B. M. cs. (1954)

Rose E. (1958)

del Conte cs. (1955)

² Dobyns B. M. cs. (1954)

Rose E. (1958)

³ Dobyns B. M. (1945/46)

⁴ Dobyns B. M. cs. (1953)

⁵ Hays E. E. cs. (1955)

⁷ Jefferies W. Mcl. (1949)

Wie schon in dem Abschnitt über die Regulierung der Schilddrüsentätigkeit (vgl. S. 50) ausgeführt wurde, bilden Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen durch das Blut miteinander verknüpft einen geschlossenen Regelkreis mit Rückkopplung und automatischer Selbstregulierung. Die Verstellung wird durch die Anforderung der peripheren Gewebe nach Hormon bewirkt, und die Schilddrüse gehorcht passiv in einem weiten Leistungsbereich den Impulsen dieses Regelkreises, nämlich auch dann noch, wenn sie überfordert ist (z. B. bei Ausbildung eines Kropfes) oder bei der noch gezügelten regulatorisch bedingten Hyperthyreose.

Seit mehr als 150 Jahren kennt man nun aber den Morbus Basedow* als klinische Einheit, bei dem die Schilddrüse autonom geworden ist und nicht mehr den Impulsen des Regelkreises folgt. Die Schilddrüsentätigkeit ist also gegenüber den Bedürfnissen der peripheren Zellen zu hoch eingestellt und in dieser falschen Einstellung fixiert.

Dies schließen wir aus folgenden Befunden:

Die Konzentration an Thyreotropin im Serum ist beim Basedow nicht erhöht¹. Diese Krankheit wird also durch eine erhöhte Ausschüttung von Thyreotropin weder ausgelöst noch unterhalten. Ebenso muß die Annahme, daß Thyreotropin in der Peripherie nicht inaktiviert werden konnte und sich deswegen im Serum anreichere, fallen gelassen werden, da sie mit den Befunden in Widerspruch steht.

Aber auch die Annahme eines vermehrten Umsatzes an Thyreotropin, also gesteigerter Sekretion und erhöhten Verbrauchs, ist wenig zu stützen, denn im Hypophysenvorderlappen fehlen beim Basedow alle histologischen Zeichen für eine vermehrte Thyreotropinbildung². Überdies wäre — bei einer erhöhten Konzentration von endogenem Thyreotropin im Serum — nicht zu verstehen, daß Thyreozyten auf eine kleine Zunahme exogenen Thyreotropins noch deutlich mit einer vorübergehenden stärkeren Jodspeicherung reagieren. Dieser wichtige Befund von Werner** zeigt, daß beim Basedow die Empfindlichkeit der Schilddrüsenzellen für Thyreotropin im wesentlichen erhalten geblieben ist und zwar sowohl auf steigenden wie fallenden Gehalt an Thyreotropin im Serum.

Umgekehrt kann man bei der Hyperthyreose durch injiziertes Thyroxin die Jodaammlung in der Schilddrüse nicht mehr hemmen. Bei der großen Menge endogenen Thyroxins, die im Körper kreist, macht also die kleine Dosis des injizierten nichts mehr aus. Sinkt der Thyroxingehalt im Serum von seiner pathologischen Höhe herunter, so führt allein schon diese Basisbewegung zur reaktiven Ausschüttung von Thyreotropin. Dabei braucht das Thyroxin gar nicht auf den Normalwert oder darunter abgesunken zu sein; trotzdem spricht der Regelkreis an, der sich somit als Vorführregler (s. S. 53) erweist. In diesen Fällen reagiert also der Vorderlappen auch noch auf abnehmenden Gehalt an Thyroxin.

Eine echte Hyperthyreose mit anhaltender Stoffwechselsteigerung kann aber nur dann zustande kommen, wenn die dauernd erhöhte Thyroxinausschüttung nicht gedrosselt wird, wenn also die Schilddrüse (via Hypophyse) gegenüber steigendem Thyroxingehalt teilweise oder ganz unempfindlich geworden ist. Obwohl also bei der Hyperthyreose der Bedarf der Körperperipherie an Schilddrüsenhormon überschneidend gedeckt ist, kommt es über den Regelkreis nicht

* Morbus Basedow 1840, Morbo Plajani 1802, Graves Disease 1835

¹ McCavack, T. H. (zusammenfassende Darstellung 1961)

² Means, J. H. (zusammenfassende Darstellung 1948)

³ Werner, S. C. (1953)

⁴ Werner, S. C. et al. (1957)

mehr zur Drosselung der Schilddrüse weil die Rückmeldung in den Vorderlappen (über Hypothalamus!) nicht mehr so empfindlich reagiert wie beim Gesunden. Die Einrichtungen zur Rückmeldung der steigenden Thyroxinmengen können übrigens in verschiedenem Grad weniger empfindlich sein in den schwersten Fällen sind sie völlig unempfindlich geworden die Rückmeldung ist absolut defekt die Schilddrüse unterliegt keinerlei Zugelung mehr durch den Peglerkreis und erreicht völlige funktionelle Autonomie.

Wenn die Schilddrüsenfunktion also von den Impulsen des Reglerkreises sich zunehmend unabhängig macht beruht dies auf verminderter Empfindlichkeit einzig gegenüber den Impulsen die von der Wirkung steigender Thyroxinmengen ausgehen müßten. An dieser Fehlleistung können aber alle Instanzen auf dem ganzen zentripetalen Weg beteiligt sein von der Körperperipherie über Blutserum Hypothalamus und seine Verbindung bis zum Vorderlappen. Dabei muß man

- a) sowohl falsche stoffliche Faktoren in Betracht ziehen die keine Rückmeldefunktion haben also den humoralen Impuls gar nicht weiter tragen können als
- b) auch eine verringerte Empfindlichkeit der Empfängerstellen im Hypothalamus oder Vorderlappen^{1 2} oder schließlich
- c) eine defekte Leitung zwischen diesen letzten beiden Instanzen

Von den Stoffen die zur Rückmeldung an den Vorderlappen fähig sind kennen wir Thyroxin und seine Metaboliten sowie jene noch unbekannten Stoffe die bei dem durch alle Pyrogene erhöhten Stoffwechsel der Peripherie entstehen. Für die Annahme daß die unempfindliche Rückmeldung auf falschen stofflichen Faktoren also abwegigen Metaboliten beruhen könnte haben wir bisher gar keine Belege.

Für verminderte Empfindlichkeit jener Zellen im Hypothalamus oder Vorderlappen die die Reglerimpulse empfangen müssen haben wir zwar manche hinweisenden Indizien aber kaum Beweise.

Jene Hyperthyreosen die nach Kohlenoxyd oder Bleivergiftung nach Enzephalitis (s. S. 64) entstehen kann man zwar hier heranziehen weil dabei Zellen in diesen Zentralbereichen sich auch histologisch geschädigt erweisen aber da das Verhalten des Thyreotropin in diesen Fällen nicht untersucht ist können sie auch nicht als Beweise für eine vermindert empfindliche Rückmeldebahn herangezogen werden.

Wenn Zwischenhirnnarkotika wie Prominal das proteingebundene Jod im Serum senken so kann das kaum durch einen humoralen Mechanismus zustande gekommen sein eher wäre an eine Unterdrückung unphysiologischer neuraler Impulse zu denken die der Schilddrüse vom thyreogen überregten Sympathikuszentrum her zufließen.

Der Schreckbasedow⁴ ist als Beweismittel auch nicht zu verwerten da ja dabei der Thyreotropingehalt erhöht gefunden wurde.

All dies zeigt nur daß beim Morbus Basedow die normalen Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen aus den Fugen geraten sind wie es dazu gekommen ist können wir aus heute bekannten experimentellen Befunden noch nicht entnehmen.

Da die chirurgische Resektion oder die antithyreoidale Behandlung der Hyperthyreosen klinisch gut wirksam sind obwohl sie nur an der Schilddrüse allein

¹ Greer M. A. (1953)

Ganong W. F. 28 (1954)

² Ganong W. F. 28 (1955)

Eichhoff W. (zusammenfassende Darstellung 1951)

angreifen und Hypophyse Hypothalamus und ihre Verbindungsbahn unberührt lassen wird man zu der Annahme geführt, daß die Basedowsche Erkrankung in der Schilddrüse zentriert ist und daß die eigentliche Ursache für ihre Entwicklung in der Schilddrüse selbst liege. Bisher gibt es noch kaum Spekulationen, wie man sich eine solche Ursache vorstellen soll, hier sei nur der Fall besprochen, daß Thyroxin selbst zu dieser Ursache geworden wäre.

Im Zytoplasma des Thyreozyten findet sich die höchste Konzentration von Thyroxin, die in einer Körperzelle zustande kommen kann (s. III 24). Der Sauerstoffverbrauch der Thyreozyten mußte also sehr hoch sein, wenn nicht Vorkehrungen bestünden, daß Thyroxin am Ort seiner Bildung unwirksam bleiben muß. Entweder muß also Thyroxin in blockierter Form vorliegen oder die Mitochondrien der Thyreozyten müssen für Thyroxin refraktär sein. Hier wäre also in der Schilddrüse ein Analogefall gegeben zu den Mukoszellen von Magen und Darm, die ja vor der Wirkung ihrer eigenen proteolytischen Produkte geschützt werden müssen. Um dies zu erreichen, werden in solchen schutzbedürftigen Zellen Wirkstoff und empfindliches Substrat räumlich voneinander getrennt, oder Fermente werden erst deblockiert und dadurch wirksam, wenn sie nicht mehr auf das empfindliche Substrat treffen können.

Für den Fall der Schilddrüse kann man sich nun gut vorstellen, daß eine solche Schutz-einrichtung des Thyreozyten verlorengehen kann, wenn die Schilddrüse längere Zeit zu stark beansprucht wurde. Tatsächlich entwickeln sich ja Hyperthyreosen häufig nur in einer bereits krophig veränderten Schilddrüse. Wenn dadurch der Schutz des Thyreozyten vor seinem eigenen Thyroxin zunehmend verlorengeht, etwa durch eine gestörte Globulinbildung, ungenügende Mukoproteinsynthesen u. a., so muß der Stoffwechsel des Thyreozyten ansteigen und dabei auch die Biosynthese der Schilddrüsenhormone beschleunigen. Nach dieser Auffassung wäre also der Basedow eine Hyperthyreose der Thyreozyten. In diesem Zustand mußte die Schilddrüsenfunktion zwar noch auf Thyreotropin reagieren, da die Biosynthese noch weiter läuft, aber ihre übersteigerte Hormonbildung wurde dem eben noch normalen Bedarf der Peripherie nicht mehr angepaßt sein. Die Aktivität der Thyreozyten wäre dann mehr abhängig von ihrem gesteigerten Stoffwechsel durch das an Ort und Stelle gebildete Thyroxin als von den Forderungen der Peripherie, so wurde sich also weitgehend entzweit zeigen.

Bei der normalen Regulierung der Schilddrüsenfunktion über den Regelkreis wirkt wohl das Produkt der Schilddrüse auch auf ihre eigenen Zellen zurück, nachdem die Thyroxinwirkung den großen Kreis über das Blutserum (Bahnen 1—2 und 5—8—2 der Abb. 17) oder den noch größeren über die periphere Körperzelle durchlaufen hat (Bahnen 4—6—2 und 4—7—3—2 der Abb. 17). Bei der hier skizzierten Hypothese ist der Kreislauf der Thyroxinwirkung auf verhängnisvolle Weise äußerst verkürzt worden. Der Basedow wäre demgemäß die Folge eines inneren Kurzschlusses im Kreislauf der Thyroxinwirkung (vgl. Abb. 10).

Die günstige Wirkung therapeutischer Maßnahmen wäre mit dieser Hypothese ohne Schwierigkeit zu verembaren. Da diese postulierte Hyperthyreose in jedem Thyreozyten einzeln auftreten kann und topografisch verschieden ist, auch verständlich, daß der Basedow in verschiedenem schwerem Grad auftreten kann, daß sich hyperthyreotische Knoten ausbilden können und daß auch die Restschilddrüse nach der Operation sich noch entzweit verhält. Die eben skizzierte Auffassung steht mit experimentellen Befunden und der klinischen Erfahrung nicht in Widerspruch und bietet Möglichkeiten zur experimentellen Nachprüfung. Ihre kurze Wiedergabe hier soll dazu anregen.

C Wirkungsweise der Medikamente bei Schilddrüsenerkrankungen

Die vorstehend dargelegte pathologische Physiologie zeigt die Indikationsgebiete bei denen Medikamente einzusetzen sind deren pharmakologische Wirkung im folgenden Abschnitt geschildert wird Die Therapie (Dosen Kontraindikationen Erfolge) wird im klinischen Teil besprochen ein kurzes Verzeichnis der Handelspräparate findet sich am Schluß

I Hormonelle Wirkstoffe

1 Schilddrüsenstoffe

Schilddrüsenstoffe dienen schon seit 1890 zur Substitutionstherapie bei unzureichender Schilddrüsenleistung Implantation von Drüsen und Injektion von Pöchertrikten waren die historischen Vorstadien für die heutigen Arzneiformen die dem erstrebten Zweck geeignet angepaßt sind

a) Schilddrüsenproteine

Glandulae thyroideae siccatae sind in allen Ländern officinell Pulver aus getrockneter Schilddrüse von Schlachttieren muß nach DAB 6 0 18% Jod in organischer Bindung enthalten frei von Jodid und anderen Jodverbindungen sein die in der nativen Schilddrüse nicht vorkommen Bei Zimmertemperatur und trocken aufbewahrt bleibt es jahrelang wirksam Der darin enthaltene Wirkstoff ist Thyreoglobulin dessen Zusammensetzung je nach Tierart nur wenig wechselt Der vorgeschriebene Jodgehalt wird durch Vermischen geeigneter Drüsenpulver eingestellt nur standardisierte Präparate dürfen als Pillen oder Tabletten im Handel sein

Im Magen Darm Trakt wird das Thyreoglobulin verdaut und das Thyroxin und Trijodthyronin freigesetzt Daher sind auch Glandulae thyroideae siccatae — auf gleichen Jodgehalt bezogen — wirksamer als oral gegebenes Thyroxin Wahrscheinlich sind schon proteolytisch entstandene Spaltstücke wirksam

Die Dosierung muß jedem Fall individuell sehr angepaßt sein Kleinste Arzneiform 0 1 g rezeptpflichtig Eine kleinere Dosis z B 0 025 g in der Tablette wäre erwünscht da in der Klinik häufig niedriger als 0 1 g dosiert wird Das Präparat wirkt besonders zuverlässig und ist preiswert

Gereinigte Präparate die auch injizierbar sind erhält man aus Extrakten nativer Schilddrüsen durch fraktionierte Proteinfällung Solche Proteine enthalten 0 4 bis 0 8% Jod sind wasserlöslich und können oral oder als Injektion gegeben werden Natürlich müssen sie biologisch im Vergleich zu Gland thyreoid siccatae ausgewertet sein (§ 122)

Nach klinischen Erfahrungen wirken 100 mg Gland thyreoid sic etwa ebenso wie 20 bis 50 γ l Trijodthyronin oder wie 0,1 bis 0,2 mg d l Thyroxin

Alle hier erwähnten Schilddrüsenproteine die arzneilich verwendet werden können haben volle thyreomimetische Wirksamkeit In den meisten Fällen wird die orale Darreichung zweckmäßiger sein als die Injektionsform da diese Proteine langfristig wirken Allerdings muß eine Latenzzeit von 3 bis 4 Tagen vergehen bis ihre Wirksamkeit zutage tritt die sich dann bei täglicher Weiterdarreichung des Präparates steigert bis ein für die betreffende Dosierung charakteristisches Wirkungsniveau erreicht ist nach dem Absetzen der Präparate hält die Wirkung noch etwa 8 bis 10 Tage an

Auch durch Injektion von Schilddrüsenproteinen kann man die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt nicht wesentlich abkürzen

Handelsformen dieser Schilddrüsenpräparate vgl S 125

b) Thyroxin Trijodthyronin

Beide Stoffe werden synthetisch hergestellt Thyroxin als Arzneistoff ist gewöhnlich ein Gemisch aus der d und l Form beim Trijodthyronin als Arzneistoff handelt es sich immer um das 3:3:5 Isomere (Nr 6 der Abb 8 S 23) Es wird als reine l Form hergestellt Beide sind weiße Pulver in Wasser als freie Aminosäuren sehr wenig löslich Auch das Mononatriumsalz ist noch schwer löslich erst das Dinatriumsalz löst sich gut in Wasser die Lösung reagiert aber alkalisch

Thyroxin und Trijodthyronin werden meist oral gegeben¹ 2 Thyroxin zuweilen auch injiziert da wegen seiner schlechten Löslichkeit die orale Resorption manchmal unregelmäßig wird

Die l Formen beider Stoffe sind 1,5 bis 10mal wirksamer als die d Formen Diese weit Spanne in ihrer Wirksamkeit erklärt sich daraus daß die d Form sogar völlig wirkungslos sein kann weil sie unausgenutzt bleibt oder im Idealfall voll wirksam wird weil sie in die l Form umgewandelt wird Aus dem Wettlauf beider Vorgänge ergibt sich dann die endgültige Wirksamkeit der d Form Alle klinischen Dosen von Thyroxin beziehen sich auf Gewichtsmengen des Gemisches der d und l Form Reines l Thyroxin ist etwa 4mal wirksamer als dl Thyroxin³

Thyreoglobulin Thyroxin und Trijodthyronin sind alle spezifisch thyreomimetisch wirksam haben gleiche Angriffspunkte Wirkungsmechanismen und unterscheiden sich nur durch den Grad und zeitlichen Ablauf ihrer Wirkung Gewöhnung an Schilddrüsenhormone tritt nicht ein wie das ja bei einem physiologischen Wirkstoff die Regel ist

Trijodthyronin wird rasch resorbiert und tritt am raschesten von allen Schilddrüsenpräparaten aus der Blutbahn in die Zelle über da es an Serumproteine kaum gebunden wird⁴ 5 Schon 5 Minuten nach der Injektion ist es in Leber Niere Muskel Herz und Gehirn nachweisbar⁶ seine Ausscheidung beginnt sofort Es kreist nur halb so lange im Serum wie Thyroxin⁴

¹ Starr cs (1953)

² Starr cs (1954)

Tabachnick cs (1956)

³ Sterling cs (1954)

⁴ Bauer cs (1953)

Thyroxin wird gut resorbiert tritt aber aus dem Blutserum nur langsam in die Zellen über da es relativ fest von spezifischen Plasmaproteinen getragen wird und in dieser Form lange im Blut kreist. Die Wirkung tritt daher erst im Laufe von Tagen ein.

Auch Trockenpulver oder gereinigte Extrakte aus Schilddrüse die ja im wesentlichen Thyroxin enthalten wirken erst mit dieser tagelangen Latenzzeit. Aus diesem Grunde kumuliert sich die Wirkung taglicher Gaben Thyroxin oder Schilddrüsenpulver und Thyreoglobulin während bei Trijodthyronin keine Kumulation auftritt.

Thyroxin in Dosen von mehr als 0,3 mg auf einmal zu injizieren ist unzweckmäßig weil sonst die Bindungsfähigkeit der spezifischen Serumproteine überschritten wird und überschussiges Thyroxin abgebaut und ausgeschieden wird. Bei oraler Gabe braucht man von Thyroxin das Doppelte von Trijodthyronin nur etwa das gleiche der s.c. Gabe.

Das Vehikel mit dem der Wirkstoff im Blut transportiert wird ist also für Beginn und Dauer der Wirkung recht wesentlich.

Thyroxin wirkt also langsam und nachhaltig Trijodthyronin dagegen rasch und kurzfristig. Außerdem wirkt Trijodthyronin 4 bis 5mal stärker als gleiche Gewichtsmengen Thyroxin¹. Beide Stoffe wirken also recht verschieden und es liegt nahe anzunehmen daß ihre Sekretion verschiedenen Aufgaben im Körper dient. Inwieweit die Schilddrüse die beiden Stoffe unabhängig voneinander sezernieren kann ist bisher noch kaum untersucht.

Die rasch einsetzende und abklingende Wirkung des Trijodthyronins macht es für die Klinik besonders geeignet.

Bei gewissen Fällen von Hypothyreose wirkt Thyroxin kaum wohl aber Trijodthyronin z. B. auch beim Hypometabolismus primarem und sekundarem Myxödem. Wenn man aber mit Trijodthyronin behandelt so wird das einige Tage später gegebene Thyroxin ebenfalls wirksam. Trijodthyronin wirkt also als Schrittmacher und hat dem Thyroxin den Weg gebahnt. Man erklärt dies damit daß Trijodthyronin in die Zellen eindringen konnte dort den Stoffwechsel steigerte wodurch Membranen durchlässiger wurden so daß jetzt auch Thyroxin in die Zelle eindringen kann².

Trijodthyronin multipliziert durch seine Stoffwechselsteigerung thyreotropes Hormon rascher als Thyroxin und bewirkt da es rasch wieder ausgeschieden wird bei kurzfristiger Darreichung keine Hyperthyreoseerscheinungen.

Trijodthyronin läßt sich klinisch leichter dosieren als Thyroxin weil die biologische Wirkung einer bestimmten Dosierung schon nach 2 Tagen sichtbar wird bei Thyroxin aber erst nach 10 bis 14 Tagen. Trijodthyronin ist daher vorteilhafter zur Unterdrückung der strumigenen Wirkung antithyreoidaler Mittel. Da antithyreoidale Substanzen auch durch die Plazenta auf den Fetus übergehen und bei der Frucht strumigen wirken, muß auch dies durch Schilddrüsenhormon verhindert werden. Dabei ist aber Thyroxin wirksamer als

¹ Heming *et al.* (1953)

² Lehninger *A. L.* (1956)

Trijodthyronin da Trijodthyronin nur zu kurz im Blut der Mutter kreist und daher die Plazentarschranke nicht überwindet Thyroxin das länger kreist durch dringt die Plazentarschranke langsam aber sicher es geht auch in die Milch über

Für die Steuerung der Radiojodaufnahme in die Schilddrüse bei der Radiojodtherapie ist das flüchtig wirkende Trijodthyronin zweckmäßiger als Thyroxin. Gibt man Trijodthyronin so kann man den Bedarf der Peripherie an Schilddrüsenhormon decken und dadurch erreichen daß Radiojod sich länger in den Zellen der Schilddrüse oder ihrer Metastasen hält. Gibt man einige Stunden nach der Radiojodgabe kleine Mengen Trijodthyronin so kann man die Ausscheidung des Radiojods aus der Schilddrüse und seine Verstreuerung in das gesunde Gewebe vermindern.

Trijodthyronin reichert sich bevorzugt in Ovarien an¹ Thyroxin dagegen nicht. Dies erklärt warum Trijodthyronin bei den gynäkologischen Erscheinungen der Hyperthyreose wirksamer ist als entsprechende Dosen Thyroxin. Auch männliche Infertilität reagiert auf Trijodthyronin auffällig besser als auf Thyroxin.

Alle thyreomimetischen Präparate hemmen über den Regelkreis das thyreotrope Hormon und damit die Aufnahme von Jodid in die Schilddrüse. Bei Trijodthyronin braucht dabei gar keine Erhöhung des eiweißgebundenen Jods einzutreten denn Trijodthyronin inaktiviert das thyreotrope Hormon durch eine kurze Stoffwechselsteigerung in der Peripherie so rasch daß als Folge davon das protein gebundene Jod im Serum sogar sinkt. Trijodthyronin ist dabei 5 bis 6mal wirksamer als Thyroxin. Die Annahme daß Thyroxin in der Peripherie immer erst zu Trijodthyronin dejodiert werden mußte² hat sich nicht bestätigen lassen.

Tabletten mit Schilddrüsenpulver und Thyroxin müssen vorsichtig dosiert werden da bei fortgesetzten Gaben die Wirkung sich kumuliert erst nach 10 bis 14 Tagen voll in Erscheinung tritt und auch nach Absetzen der Dosis noch 8 bis 10 Tage lang anhält. Da man die Reaktionsweise des Kranken nicht immer vorher weiß ist es zweckmäßig diesen mit einer kleinen Dosis Trijodthyronin vorzutesten denn dabei erkennt man seine Empfindlichkeit viel schneller als bei dem so träge wirksam werdenden Thyroxin.

Die Zeichen der Überdosierung aller thyreomimetischen Präparate entsprechen den vorstehend ausführlich geschilderten Symptomen der Hyperthyreose. Sie treten bei Thyroxin und den Thyreoproteinen erst nach tagelanger Überdosierung in Erscheinung manchmal sogar erst nach 1 bis 2 Wochen. Diese späte Wirkung ist bei Festsetzung der klinischen Dosierung ein Nachteil. Bei Trijodthyronin zeigt sich die Wirkung zu hoher Dosen sofort in Tachykardie, übermäßigem Schwitzen, Unruhe und Übererregbarkeit. Nach Absetzen dieses Präparates verschwinden diese Erscheinungen innerhalb von 2 Tagen und man kann mit einer kleineren Dosis Trijodthyronin weiterbehandeln während man bei den anderen thyreomimetischen Mitteln wochenlang hatte abwarten müssen.

Bei älteren Kranken oder Personen deren Herz nicht voll leistungsfähig ist muß man Trijodthyronin sehr vorsichtig dosieren (bei 25 γ beginnend). Durch

¹ Gross (1955)

² Starr P. und Mitarbeiter (1953)

³ Starr P. (1955)

größere Dosen wird der Stoffwechsel so rasch angefacht daß Herz und Kreislauf dieser brusken Erhöhung nicht mehr folgen können und anginoso Attacken ja sogar plotzliches Versagen zu befürchten sind (vgl S 66)

Alle auf S 42—71 geschilderten Auswirkungen ungenugender Schilddrüsenfunktion sind Indikationen für Schilddrüsenhormone in Form von Thyroxin Trijodthyronin oder Thyreoproteinen

Außer zur Substitution werden thyreomimetische Präparate noch angewandt um die Heilung von Knochenbrüchen zu beschleunigen die Resistenz gegenüber Infektionen zu steigern zur Anregung der Diuresis und gelegentlich auch zur Behandlung der Fettleibigkeit (als aktivierende Maßnahme¹⁾)

c) Chemische Verwandte des Thyroxins mit thyreomimetischer Wirkung

Bei Stoffen die in ihrer chemischen Konstitution dem Thyroxin ähnlich gebaut sind (Thyroxinanaloge) ist zu erwarten daß sie etwas andere Wirkungen als Thyroxin haben und vielleicht pharmakologische Vorzüge vor Thyroxin besitzen

Thyroxamin das durch Abspaltung der Carboxylgruppe aus dem Thyroxin entstanden ist hat nur ein Fünftel der stoffwechslesteigernden Wirkung des Thyroxins ist dagegen zur Sensibilisierung für adrenergische Impulse hochwirksam Die Wirksamkeit des entsprechenden Amins des Trijodthyronins ist noch nicht vollständig untersucht Werden an Stelle der Alaninseitenkette des Thyroxins bzw Trijodthyronins verwandte chemische Gruppierungen gesetzt so erhält man Stoffe mit besonderen Wirkungen die auch therapeutisches Interesse verdienen

Die Formylanalogen senken zwar noch den Cholesteringehalt in Leber und Serum verhüten aber die strumigene Wirkung antithyreoidaler Mittel nicht mehr melden also an den Hypophysenvorderlappen nicht mehr zurück

Die Essigsäureanalogen die man als TETPAC und TI LAC bezeichnet wurden schon auf S 30 besprochen senken ebenfalls den Cholesteringehalt im Plasma schon in einer Dosierung die nicht zum Anstieg des Grundumsatzes führt Bei längerer Darreichung wird TI LAC schlecht vertragen Bei myxodematosen Kranken erwies sich TFTRAC aber thyreomimetisch voll wirksam

Die Fähigkeit zur Rückmeldung an die Hypophyse im Peglerkreis ist bei vielen Thyroxinanalogen klinisch noch nicht genügend untersucht so daß zur Zeit noch kein synthetisches Mittel empfohlen werden kann das thyreotropes Hormon inaktiviert ohne gleichzeitig den Stoffwechsel zu steigern Präparate mit antithyreotroper Wirksamkeit vgl S 108

Als Handelspräparate sind die oben erwähnten Thyroxinanalogen noch nicht verfügbar

2 Thyreotropin

Thyreotropin kann zur Substitutionstherapie bei ungenugender Anregung der Schilddrüse durch die Hypophyse herangezogen werden²

Thyreotropin wird aus der Adenohypophyse von Schlachttieren gewonnen Es ist wasserlöslich und ziemlich empfindlich beim Kochen ja sogar schon bei längerem Stehen wäßriger

Yearbook of Drug Therapy 1957 S 61 389

¹ Trotter (1955/1957)

Grab (1932)

Losungen bei Zimmertemperatur geht seine Wirksamkeit verloren. Es wird daher in Trockenampullen geliefert. Als Iroteohormon wird es bei oraler Gabe verdaut und unwirksam, muß also parenteral gegeben werden.

Nach s.c. Injektion wird es rasch resorbiert und unterliegt dem gleichen Schicksal im Körper wie das endogen gebildete thyreotrope Hormon. Es verschwindet rasch aus dem Kreislauf auch beim Tier ohne Schilddrüse. Mit der Zeit wird es inaktiviert, aber nicht nur in der Schilddrüse, sondern auch im peripheren Gewebe mit lebhaftem Stoffwechsel¹. Kreisen größere Mengen im Blutserum, so wird es im Harn in wirksamer Form ausgeschieden und kann dort nachgewiesen werden (Nachweisverfahren S. 122).

Seine chemischen Eigenschaften und physiologischen Wirkungen sind schon auf S. 50 beschrieben.

Handelspräparate von Thyreotropin sind hochgereinigt, enthalten kaum mehr Beimengungen von gonadotropen und kortikotropen Hormonen, auch keine Wirkstoffe aus dem Hinterlappen.

Thyreotropin wirkt natürlich nur, wenn noch Schilddrüsengewebe vorhanden ist, das angeregt werden kann. Bei reagierender Schilddrüse kann man durch entsprechende Dosen (3 Tage je 500 I.E.) innerhalb weniger Tage alle Wirkungen der Schilddrüsenhormone hervorrufen, z.B. den Grundumsatz sowie die sympathische Erregbarkeit steigern usw.

Außer zur Substitutionstherapie beim hypophysären bedingten Myxödem kann man Thyreotropin auch zur funktionellen Diagnostik ausnutzen² in Verbindung mit Radiojod (siehe klinischer Teil S. 140) und zur Therapie mit Radiojod (siehe klinischer Teil S. 109).

Spricht die Schilddrüse noch auf arzneiliches thyreotropes Hormon an, so speichert sie mehr Radiojod. Bei Schilddrüsenmalignom läßt sich über den gleichen Mechanismus die Speicherung von Radiojod in den Tumorzellen durch Thyreotropin steigern. Die Thyreozyten stehen dann unter stärkerer Strahlenwirkung des Radiojods. Bei wiederholten Gaben von thyreotropem Hormon läßt seine Wirksamkeit im Laufe von 3 bis 4 Wochen nach, weil sich im Organismus Antikörper gegen das Arzneipräparat gebildet haben.

Es handelt sich dabei nicht um Antihormone, sondern nur um Antikörper, die spezifisch gegen den Proteinträger des tierischen Hormons gerichtet sind, der für den Menschenkörper fremd ist. Mit Thyreotropin aus anderen Tierarten kann man diese Refraktarphase durchbrechen. Toxische Wirkungen durch zu lange Darreichung des Thyreotropins sind bisher nicht bekannt geworden.

Wegen der Ausbildung dieser Refraktarphase wird mit Thyreotropin nie länger als etwa 2 Wochen behandelt, dann muß eine Pause von 4 bis 6 Wochen eingelegt werden. Nach deren Ablauf das arzneiliche thyreotrope Hormon wieder wirksam ist. Eine Kombination von Thyreotropin mit Thyroxin, Trijodthyronin oder Jod ist wenig sinnvoll, da dadurch das thyreotrope Hormon rasch inaktiviert wird.

Handelspräparate vgl. S. 125.

¹ Lacey (1957)

² Grab (1932)

II Jod und Schilddrüse Andere Halogenide

1 Pharmakologie von Jod und Jodverbindungen

Für die Schilddrüse als Zentrum des Jodstoffwechsels haben nur bestimmte chemische Bindungsformen des Jods pharmakologische Bedeutung. Die Jodide, elementares Jod und jene organischen Jodverbindungen, deren Jod rasch genug in die Jodidform übergeführt werden kann.

In Jodoform jodhaltigen Pontgenkontrastmitteln und manchen anderen Stoffen (vgl. § 120) ist das Jod so fest gebunden, daß es zu einer Wirkung daraus abgespaltenen Jods auf die Schilddrüse nur kommt, wenn diese Stoffe wasserlöslich sind, sehr fein verteilt sind, lange genug im Organismus verweilen, oft wiederholt gegeben werden, kurz, wenn die Bedingungen zur Abspaltung des Jods durch Diodasen begünstigt werden. Bei Stoffen, die nur kurz im Körper verweilen und rasch wieder ausgeschieden werden, und/oder die nur lipoidlöslich sind, sind die Voraussetzungen für die fermentative Jodabspaltung ungünstig.

Tabelle 4

Jodgehalt von Nahrungsmitteln in $\gamma/100$ g Frischgewicht

Der Jodgehalt pflanzlicher Nahrungsmittel hängt wenig von der Pflanzenart ab, sondern hauptsächlich vom Standort, insbesondere dem Jodgehalt des Oberflächenwassers. Je mehr Wasser eine Pflanze beim Wachstum verbraucht hat, um so jodreicher kann sie werden. Daraus erklärt sich, daß in Gegenden mit sehr jodarmem Wasser auch alle Pflanzen jodarm sind. Abmangelnder Jodmangel ist daher die Regel.

Die nachstehenden Zahlen sind im gleichen Maßstab ($\gamma/100$ g Frischgewicht) angegeben, um mit den Jodgehalten tierischer Organe vergleichbar zu sein (vgl. Tab. I S. 8).

| | | | |
|-------------------------|-------------------------|-------------|------------------|
| Spinat | 55 $\gamma/100$ g | Milch | 1 $\gamma/100$ g |
| Puben | 5 | Butter | 10 " |
| Apfel, Birnen | 2—4 | Eier | 2—6 |
| Karotten, Kohl, Mangold | 8 | Pundfleisch | 0,5—2 " |
| Kartoffel, geschält | 1—2 | Lebertran | 337 |
| Brot | 1 " | | |
| Trinkwasser | 0,00—0,2 und mehr | | |
| Mineralwasser | bis 104 (Schulz Tarasp) | | |
| Mineralwasser | 3480 (Wiessee) | | |

Höhere Pflanzen brauchen wahrscheinlich kein Jod. Mit dem Abwerfen der Blätter im Herbst verzichtet die Pflanze auch auf deren gesamten Jodgehalt. Jod der Pflanze zu 87 bis 90% organisch gebunden, hauptsächlich an Protein. In Milch $\frac{1}{2}$ des Jods gebunden an Fett und Protein.

Aus T. v. Fellenberg: Biochemische Zeitschrift 139: 371 (1923).

In Kropfg bieten sind die tierischen Nahrungsmittel meist besonders arm an Jod. Milch enthält nur etwa $\frac{1}{2}$ Eier nur $\frac{1}{2}$ des Jodgehaltes, verglichen mit den Jodwerten kropffreier Gegenden (Eggenberger).

Elementares Jod löst sich leicht in Lipoiden, z. B. auch Salben, Fetten, Alkohol. In Wasser löst es sich nur zu 0,025%, leicht dagegen wieder in wäßriger Jodkalilösung. In dieser Form wird es als Lugolsche Lösung (1 g J + 2 g KJ, Wasser ad 100 ml) oder amerikanische Plummersche Lösung (5 g J + 10 g KJ, Wasser

ad 100 ml) arzneilich angewandt. Zur Berechnung der Dosen müssen die Gewichtsmengen elementaren Jods und der Jodidanteil des KJ zusammengezählt werden (vgl. Tab. 5). Elementares Jod geht nämlich schon bei Zimmertemperatur in

Tabelle 5
Jodgehalt einiger Medikamente in mg

| Tropfenzahl | Deutsche Lugol'se mg J | Amerikanische Plummer'se mg J | 1,0%ige KJ Lösung mg J |
|-------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| 1 | 13 | 63 | 0,4 |
| 3 | 38 | 190 | 1,1 |
| 5 | 63 | 316 | 1,9 |
| 10 | 126 | 632 | 3,8 |

| | | | |
|----------|--------------|-----------|----------|
| 100 mg | Dijodtyrosin | enthalten | 56 mg J |
| 1 Dragée | Jobramag | enthält | 10 mg J |
| 1 ml | Endojodan | enthält | 118 mg J |
| 1 Tabl. | Astrumin | enthält | 77 γ J |

Lugol'sche Lösung: 1 g J + 2 g KJ Wasser ad 100 ml

Plummer'sche Lösung: 5 g J + 10 g KJ Wasser ad 100 ml

Dampfform über und wird daher sowohl durch die Haut und Lungen rasch resorbiert wie auch in wässriger Lösung bei oraler Gabe und von ungesättigten organischen Verbindungen z. B. in Proteinen oder Fetten sofort gebunden und dann innerhalb kurzer Zeit durch Dejodasen in Jodidform übergeführt. Letztlich wird alles aufgenommene Jod zu Jodid.

Jodide haben mehrere pharmakologische Wirkungen, die alle für die Therapie der Schilddrüsenerkrankungen wichtig werden können:

- Jod ist Baumaterial für die Biosynthese der Schilddrüsenhormone. Beim endemischen Kropf und bei der Hyperthyreose kann durch Gabe von Jod die Bildung von Schilddrüsenhormonen gesteigert werden.
- Jodide blockieren die Hormonbildung in der Schilddrüse durch kompetitive Hemmung. Es bildet sich dabei ein homöostatisches Gleichgewicht aus (vgl. S. 26).
- Jodide bringen unter gewissen Umständen die Gefahr des Jodbasedow mit sich.
- Jodide fördern die Bildung von Thyreoglobulin und wahrscheinlich auch anderen Bestandteilen des Kolloids und dessen Speicherung in den Follikeln.
- Jodide hemmen die Wirksamkeit des Thyreotropins, das sie inaktivieren.
- Schädigende Wirkungen des Jods beruhen auf Anwendung in ungeeigneter Dosierung und/oder übergrößer Empfindlichkeit des Körpers für Jod.

Die Entscheidung welche der vorgenannten Jodwirkungen eintritt hängt von der Einzeldosis der Behandlungsdauer und der gegebenen Aktivitätsphase der Schilddrüse ab

Nachstehende Tabelle (Tabelle 6) gibt eine Übersicht über die therapeutisch angewandten Joddosen und ihre dazugehörigen pharmakologischen Wirkungen

Tabelle 6
Pharmakologische Wirkungen
der therapeutisch angewandten Tagesdosen von Jod

| Indikationen | Pharmakologische Wirkungen | Übliche Dosen | Dosis als Vielfaches der Kropfverhütenden Dosis |
|--|--|----------------|---|
| 1 Kropfprophylaxe kropfverhütende Dosis | Fördert die Biosynthese bei subnormaler Versorgung | 0.1 (— 0.2) mg | 1 |
| 2 Jodbäder gegen Atherosklerose | Extrathyreoidale Thyroxin-Bildung? | 0.05 mg | 0.6 |
| 3 Behandlung der Hyperthyreose | Kompetitive Hemmung | 6 mg | 60 |
| 4 Gefahrenzone des Jod Basedow | Beschleunigt Hormon Ausschüttung | ca. 4 mg | ca. 60 |
| 5 Präoperative Jodbehandlung nach Plummer (1923) | Fördert Kolloidbildung hemmt Hormonausschüttung | 50 mg | 500 |
| 6 Behandlung der toxischen Krise | Mildert die Auswirkungen d. plotzlichen Überschüttung des Körpers mit Schilddrüsenhormonen | 500—1500 mg | 5000—15000 |

Dabei fällt der große Unterschied der Dosen auf die angewandt werden müssen um die gewünschten Wirkungen zu erzielen. Schon allein dies ist ein wichtiger Hinweis darauf, daß der Wirkungsmechanismus der Jodide bei den aufgezählten Dosierungen und den dadurch ausgelösten Wirkungen ganz verschieden sein muß.

Im folgenden versuchen wir die einzelnen Jodwirkungen zu deuten soweit dies heute schon möglich ist.

Zu a) Der optimale Tagesbedarf an Jod beträgt 0.1 bis 0.2 mg, wird er für längere Zeit unterschritten, so kommt es zur Vergrößerung der Schilddrüse. Zur Kropfverhütung werden schon von alters her benutzt Jodhaltige Salben, Bäder und Trinkkuren mit Jodquellen (Folz Wiessee in Oberbayern, Bad Hall und Gaisern in Österreich).

Urkunden belegen, daß diese Quellen schon seit 250 Jahren verwendet werden als Wasser, das die Kropf vertreibt. Kontrollierte Jodprophylaxe und individuelle Therapie des Kropfes sind die modernen Formen, mit denen man die Förderung der Hormonsynthese durch Jodide ausnützt (vgl. Kln Teil S. 235—238).

Beim Bad in Jodquellen werden geringe Mengen elementares Jod mit der Atemluft aufgenommen außerdem dringen Jod und Jodide in die Haut ein und werden auch noch stundenlang nach dem Bad resorbiert. Nach Messungen mit radioaktivem Jod werden in einem Vollbad etwa 60% Jod resorbiert elementares Jod etwa 10mal rascher als Jodide. Das perkutan aufgenommene Jodid gelangt in die Zellen und kann dort auf zweifache Weise wirksam werden. Es ermöglicht eine lokale Thyroxinbildung (vgl. S. 37) die für periphere Zellen recht bedeutungsvoll sein kann und es verschiebt das Gleichgewicht bei Dejodierungsvorgängen so daß endogene Schilddrüsenhormone langsamer dejodiert werden. Weitere pharmakologische Wirkungen des perkutan aufgenommenen Jods wie Änderung der Membrandurchlässigkeit, Fermentaktivierung usw. sind möglich aber bisher kaum untersucht. Die kropfverhütende Wirkung der Jodbäder und Jodquellen wurde schon erwähnt. Weitere Wirkungen auf die gesunde oder kranke Schilddrüse sind durch Jodbäder kaum zu befürchten.

Zu b) Die kompetitive Hemmung der Hormonbildung (vgl. S. 26) durch Jodide kommt bei Ratten dann zustande wenn der Jodidgehalt des Serums den Schwellenwert von 35 $\gamma\%$ überschreitet¹. Dies zeigt daß erst der 30fache Überschuß über den normalen Jodidwert des Serums die Hormonbildung blockiert. Dies beruht auf der Besetzung der Jodinase mit fermentativ nicht aktiviertem Fremdjod (vgl. S. 26). Die Schilddrüse sammelt zwar noch Jodid aber die Hormonbildung hört auf.

Diese Wirkung nutzt man bei der Behandlung der Hyperthyreosen mit Lugolscher oder Plummerscher Lösung aus. Eine solche Jodbehandlung die früher die einzige Arzneitherapie des Basedow war wurde aber in Deutschland zugunsten der antithyreoidalen Substanzen zurückgestellt da ihre Wirkung nicht sicher genug ist und außerdem nicht ungefährlich. Jod, Jodide, Dijodtyrosin wirken alle gleich entsprechend ihrem Jodgehalt die Art der Darreichung spielt keine Rolle. Die Dosis muß sich dabei etwas nach der Größe der Schilddrüse richten. Ein weiterer Beweis dafür daß es an der Schilddrüse direkt angreift. Seine Wirkung tritt rasch ein sie ist nach wenigen Tagen klinisch erkennbar. Die weitere Besserung verläuft aber langsam.

Jodide in diesem Dosenbereich wirken dabei nur auf die Hormonsynthese in der Schilddrüse nicht aber auf die bereits im Blut kreisenden Hormone. Hat man Schilddrüsen-tabletten überdosiert kann man ihre Wirkung nicht nachtraglich mehr durch Jodgaben dämpfen. Der Stoffwechsel der peripheren Gewebe kann durch Jodid weder in vivo noch in vitro unmittelbar und sofort verändert werden. Nach längerer Darreichung kann es zu einer extrathyreoidalen Thyroxinbildung kommen (vgl. S. 37) mit Steigerung des lokalen Stoffwechsels.

Zu c) Aus welchen Gründen die Jodbehandlung der Hyperthyreose nach anfänglicher Besserung in den Jodbasedow umschlägt wissen wir nicht. Die einzelne Jodiddosis braucht dabei nicht erhöht worden zu sein. Diese plötzlich eintretende Verschlimmerung läßt an einen Sättigungsvorgang denken mit einem Überlaufmechanismus.

Ob das überschüssige Jodid nun die Hypophyse reizt und die Ausschüttung von Thyrotropin provoziert ist durch Radiojoduntersuchungen und Bestimmung des Thyrotropinpegels

¹ Höffels (1948)

² Rauson (1948)

Loeser (1941/1950)

Jod und Schilddrüse Andere Halogeneide

noch nicht direkt bewiesen Theoretisch lassen sich auch mehrere anderen Annahmen annehmen Untersuchungen darüber fehlen bisher

Beim Jodbasedow handelt es sich um keine gesetzmäßig auftretende vielmehr tritt er nur bei einzelnen Kranken auf und ist zudem in USA und Südeuropa geringer als in Nord- und Mitteleuropa Konstitutionelle und regionale Faktoren wie etwa besonders Fehlfunktion der Thyreozyten spielen in seiner Pathogenese die Hauptrolle

Zu d) Eine klinisch wichtige Wirkung, die pharmakologisch untersucht ist besteht darin daß Jodidgaben die Bildung von Kolloid in der Schilddrüse anregen Dies müssen wir daraus entnehmen daß nach der Jodidgabe die Schilddrüse fester wird in den Follikeln reichert sich Kolloid an die Durchblutung geht wesentlich zurück und die Follikel kleiner Die präoperative Behandlung mit beträchtlichen Dosen Jodids erzielt also das durch die vermehrte Durchblutung aufgereizte Organ straffer wird und bei der Operation weniger stark blutet Bei der Jodidgabe wird dem Schilddrüsenhormon offenbar eine Bindung und Anreicherung im Kolloid wieder aufgezwungen und dadurch frisch gebildetes Hormon direkt in den Kreislauf gelangt (vgl. Abb. 5a)

Auch diese Wirkung des Jodids wurde mit der Pathogenese des Jodbasedows in Zusammenhang gebracht Man nimmt dabei an daß durch die Jodwirkung die Follikel wieder mit Kolloid füllen und erst wenn sie an Kolloid überlaufen sollen in den Jodbasedow bzw. die toxische Krise kommen Diese Mechanismen sind aber wenig überzeugend denn gerade bei der toxischen Krise wirken ja Dosen geradezu lebensrettend Hier ist daran zu denken daß der Bestand der Thyreozyten sehr von konstitutionellen und genetischen Faktoren abhängt in die toxische Krise entscheidet und ist Daß die Empfindlichkeit für Jodidgaben man auch daraus erkennen daß es von Kindern meist gut vertragen wird während im höheren Lebensalter unerwünschte Nebenwirkungen nach Jodidgaben häufiger auftreten

Für die Praxis ist aber wichtig daß man mit diesen Jodidosen nicht nur die Hormonbildung gemäß b) hemmen sondern auch die Ausscheidung des fertigen Hormons in die Blutbahn verzögern kann Durch die Jodidgabe wird also die Überschwemmung des Körpers mit Schilddrüsenhormon vermindert Nur auf das bereits kreisende Hormon hat das Jodid keine Wirkung

Histologisch (vgl. Abb. 5a und b) zeigt sich diese Wirkung in der Rückverwandlung des unruhigen Gewebsbildes der Hyperthyreose in das Bild der normal tätigen Schilddrüse Dieser Involutionsvorgang ist getrennt vom Jodstoffwechsel und tritt unabhängig vom Jodangebot der Schilddrüse ein Er kann auch dann noch zustande kommen wenn vorherige Gaben von antithyreoidalen Substanzen sowohl die Hormonbildung in der Schilddrüse blockiert sind Am besten ist die Jodidwirkung auf die Kolloidbildung dann wenn die

Beim Bad in Jodquellen werden geringe Mengen elementares Jod mit der Atemluft aufgenommen außerdem dringen Jod und Jodide in die Haut ein und werden auch noch stundenlang nach dem Bad resorbiert Nach Messungen mit radioaktivem Jod werden in einem Vollbad etwa 65 γ Jod resorbiert elementares Jod etwa 10mal rascher als Jodide Das perkutan aufgenommene Jodid gelangt in die Zellen und kann dort auf zweifache Weise wirksam werden Es ermöglicht eine lokale Thyroxinbildung (vgl S 37) die für periphere Zellen recht bedeutungsvoll sein kann und es verschiebt das Gleichgewicht bei Dejodierungsvorgängen so daß endogene Schilddrüsenhormone langsamer dejiidiert werden Weitere pharmakologische Wirkungen des perkutan aufgenommenen Jods wie Änderung der Membrandurchlässigkeit Fermentaktivierung usw sind möglich aber bisher kaum untersucht Die kropfverhütende Wirkung der Jodbäder und Jodquellen wurde schon erwähnt Weitere Wirkungen auf die gesunde oder kranke Schilddrüse sind durch Jodbäder kaum zu befürchten

Zu b) Die kompetitive Hemmung der Hormonbildung (vgl S 26) durch Jodide kommt bei Ratten dann zustande wenn der Jodidgehalt des Serums den Schwellenwert von 35 $\gamma\%$ überschreitet¹ Dies zeigt daß erst der 30fache Überschuß über den normalen Jodwert des Serums die Hormonbildung blockiert Dies beruht auf der Besetzung der Jodinase mit fermentativ nicht aktiviertem Fremdiod (vgl S 26) Die Schilddrüse sammelt zwar noch Jodid aber die Hormonbildung hört auf

Diese Wirkung nutzt man bei der Behandlung der Hyperthyreosen mit Lugolscher oder Plummerscher Lösung aus Eine solche Jodbehandlung die früher die einzige Arzneitherapie des Basedow war wurde aber in Deutschland zugunsten der antithyreoidalen Substanzen zurückgestellt da ihre Wirkung nicht sicher genug ist und außerdem nicht ungefährlich Jod Jodide Dijodtyrosin wirken alle gleich entsprechend ihrem Jodgehalt die Art der Darreichung spielt keine Rolle Die Dosis muß sich dabei etwas nach der Größe der Schilddrüse richten, ein weiterer Beweis dafür daß es an der Schilddrüse direkt angreift Seine Wirkung tritt rasch ein sie ist nach wenigen Tagen klinisch erkennbar Die weitere Besserung verläuft aber langsam

Jodide in diesem Dosenbereich wirken dabei nur auf die Hormonsynthese in der Schilddrüse nicht aber auf die bereits im Blut kreisenden Hormone Hat man Schilddrüsen-tabletten überdosisiert kann man ihre Wirkung nicht nachträglich mehr durch Jodgaben dämpfen Der Stoffwechsel der peripheren Gewebe kann durch Jodid weder in vivo noch in vitro unmittelbar und sofort verändert werden Nach längerer Darreichung kann es zu einer extrathyreoidalen Thyroxinbildung kommen (vgl S 37) mit Steigerung des katabolen Stoffwechsels

Zu c) Aus welchen Gründen die Jodbehandlung der Hyperthyreose nach anfänglicher Besserung in den Jodbasedow umschlägt wissen wir nicht Die einzelne Jodiddosis braucht dabei nicht erhöht worden zu sein Diese plötzlich eintretende Verschlimmerung läßt an einen Sättigungsvorgang denken mit einem Überlaufmechanismus

Ob das überschüssige Jodid nun die Hypophyse reizt und die Ausschüttung von Thyreotropin provoziert² ist durch Radiojoduntersuchungen und Bestimmung des Thyreotropinpegels

¹ Höffcs (1948)

² Rauson (1948)

³ Loeser (1941/1950)

gleichzeitig eintreten können und sich dadurch überschneiden Gerade das Zustandekommen des Jodbasedow aber zeigt daß es neben der Dosierung auch entscheidend wichtig ist auf welche Aktivitätsphase der Schilddrüse das Jodid gerade trifft Dies ist der große *Unsicherheitsfaktor bei der Wirkung des Jods* der bei der Hyperthyreosebehandlung mit antithyreoidalen Substanzen wegfällt

Eine gesunde Schilddrüse wird durch gelegentliche Jodgaben weder beim Jodanstrich noch durch Jodkali sichtbar beeinflußt Überschüssiges Jodid wird rasch mit dem Harn vollständig ausgeschieden

2 Diagnostische und therapeutische Verwendung von Radiojod

Radiojod ¹ ist der Trivialname für das radioaktive Jodisotop J^{131} das zur Diagnose und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen benutzt wird

Radioaktive Isotope verhalten sich chemisch ebenso wie ihre nichtradioaktiven Schwisterelemente sind aber durch empfindliche physikalische Verfahren in kleinsten Mengen nachzuweisen Durch Beimischung des radioaktiven Isotops kann man den Schicksalsweg des nichtradioaktiven Elementes also leichter verfolgen als bisher (= Spurjod = Tracer) Für Funktions- und Lokalisationsdiagnose sowie für die Therapie der Hyperthyreosen und Karzinome sind radioaktive Isotope heute unentbehrlich geworden

Physikalische Vorbemerkungen

Seit Joliot und Curie 1934 gezeigt hatten, daß man radioaktive Elemente auch künstlich herstellen kann, sind 17 instabile Arten von Jodatomen bekannt geworden die durch Beschuß mit energiereichen Neutronen in Unordnung gebrachten Kernteile eines Atoms sind bestrahlt sich wieder in die stabile Form umzulagern und bei dieser Umordnung der Kernteile wird Energie frei, die als Strahlung ausgesendet wird Ein solches strahlendes Atom ist radioaktiv Es unterscheidet sich von seinem stabilen Schwesteratom durch die Masse seines Kerns, hat also ein anderes Atomgewicht (das man als Index oben an das chemische Symbol schreibt) hat aber dagegen die gleiche Anordnung der Elektronen in der Hülle um den Kern herum, reagiert daher biochemisch genau so wie das stabile Schwesteratom und steht daher im periodischen System der Elemente an der gleichen Stelle (= isotope)

Das für die meisten biologischen Versuche geeignete Jodisotop ist J^{131} geworden mit einer Halbwertszeit von 8 Tagen für manche Zwecke ist das kurzer lebige J^{125} (Halbwertszeit = 23 Stunden) besser geeignet²

J^{131} sendet β und γ Strahlen aus β Strahlen sind Elektronen, die nur etwa 2 mm tief in das Gewebe eindringen seine γ Strahlen sind kurzwelliger als Röntgenstrahlen und dringen mehrere cm in tierisches Gewebe vor Beide Strahlen führen zur Ionisation die man an der Schwarzung fotografischer Schichten, am Geiger Muller Zahlrohr oder am Scintillationszähler erkennen kann

Die bei der Umlagerung jedes instabilen Atoms in seine stabile Form ausgesandten β und γ Strahlen führen zu einem Stromimpuls, der physikalisch nachgewiesen werden kann Dem in der Praxis verwendeten mechanischen Zahlwerk ist ein elektrischer Übersetzer vorgeschaltet der nur jedes 10. te Ereignis am Zahlwerk registriert da die Totzeit der mechanischen Zahlwerke zu groß ist man ist dabei 10-100 usw

¹ Schmeiser (1953)

² Hinbury et al (1954)

Herlitz (1938)

³ Hamilton et al (1938/39)

⁴ Hare et al (1950)

hat Dann hauft sich unter dieser Jodidwirkung ein hormonarmes Kolloid in den Follikeln an In dieser Phase greift also die Jodid nicht am Jodstoffwechsel sondern an der Protein bzw Globulinsynthese der Thyreozyten an Es ist anzunehmen daß die beobachtete Hemmung¹ der proteolytischen Fermente des Follikels durch hohe Joddosen an dieser Kolloidanhaufung mitbeteiligt ist

Zu e) Die Angaben darüber wie durch Jod die Sekretion und Wirkung des Thyreotropins beeinflußt wird sind noch recht widerspruchsvoll da der zeitliche Ablauf der Reaktion meist nicht genügend beachtet wird Histologische Befunde mit indirekten Rückschlüssen auf das Thyreotropin sind ohne Analyse des Jodstoffwechsels kaum zu verwerten zumal ja die Adenohypophyse anscheinend mehrere thyreotrope Faktoren bildet die nicht alle gleichsinnig verändert zu sein brauchen

Gesichert ist dagegen der Befund daß durch elementares Jod das Thyreotropin inaktiviert wird Dies kommt schon in vitro zustande da es recht oxydations empfindlich ist in vivo kommt noch hinzu daß auch Jod über den Regelkreis der Ausschüttung von Thyreotropin entgegenwirkt und daß man daher Jod zur Unterdrückung der strumigenen Wirkung der antithyreoidalen Substanzen verwenden kann Rationeller ist es aber in einem solchen Fall Thyroxin oder Thyrocin zu verwenden Auch zur Behandlung des Exophthalmus wird Jod herein gezogen da es auch den exophthalmogenen Faktor inaktiviert Geht die hyperthyreotische Stoffwechselsteigerung zurück nimmt auch die Inaktivierung des Thyreotropins mehr und mehr ab

Recht wichtig für die Deutung der Jodwirkungen scheint mir der klinische Befund zu sein daß bei der erfolgreich mit Jod behandelten Hyperthyreose vermehrt Thyreotropin im Harn ausgeschieden wird Das deutet darauf hin daß die bei der Hyperthyreose entgleisten Beziehungen zwischen Hypophyse und Schilddrüse durch Jodgaben allmählich wieder mehr ins Gleichgewicht gebracht werden Jod vermindert ja nach d) die Überschüttung des Körpers mit Schilddrüsenhormonen und es entspricht durchaus dem normalen Rückkopplungsmechanismus wenn jetzt reaktiv die Ausschüttung von Thyreotropin zugenommen hat Da Thyreotropin erst nach einigen Tagen im Harn auftritt ist um diese Zeit die inaktivierende Wirkung des Jods für Thyreotropin schon abgeklungen das Jod ist im Thyreozyten fixiert und die Ausschüttung des Hormons wegen der Kolloidvermehrung verzögert

Zu f) Die schädlichen Wirkungen des Jods hängen weniger von der Dosis ab sondern mehr von der Empfindlichkeit des Kranken Bei längerer Darreichung von elementarem Jod kommt es bei manchen Kranken zu Schnupfen Konjunktivitis Bronchitis Hautausschläge zeigen sich als Jodakne Erworbene Überempfindlichkeit gegenüber Jod ist häufig

Überblickt man die vorstehend diskutierten 6 Wirkungen der Jodide so sieht man daß sie bei ganz verschiedenen Größenordnungen in der Dosis zustande kommen Damit ist natürlich nicht ausgeschlossen daß mehrere der Wirkungen

¹ de Robertis es (1916)

Zu a) Zur Lokalisationsdiagnostik wird die räumliche Verteilung des Radiojods in Gewebsbezirken 1(—2) Tage nach einer Spurjoddosis von 100 bis 500 μC untersucht. Der Zähler ist auf einem Kreistisch befestigt und wird zeilenförmig z. B. über die vordere Halsgegend bewegt und die Impulse werden auf einem fest eingespannten Film optisch registriert. Das Fenster am Zähler, das die Impulse durchläßt, ist klein und gegen seitlich eindringende Impulse durch Blei abgeschirmt. Am Ende der Messung hat man ein Szintigramm. Die auf dem Film enthaltenen Striche gleicher Dicke und Schwarze (die gleiche Impulszahl/Minute anzeigen) geben wie eine Gebirgskarte die Flächen gleicher Impulsdichte wieder.

Schilddrüsenadenome zeigen sich in ungleicher Verteilung des Spurjods, das sich weniger oder stärker anreichert als im benachbarten Gewebe. Durch Belastung mit thyreotropem Hormon kann man die Reaktionsfähigkeit der Thyreozyten prüfen. Der Grad der Jodanreicherung gibt keinen Aufschluß über Harmlosigkeit oder Malignität der Adenomzellen. Ein kaltes Adenom kann also sowohl ein Karzinom sein, dessen Tumorzellen sich bereits so stark entdifferenziert haben, daß sie kein Jod mehr speichern, als auch eine Zyste oder ein umschriebener entzündlicher Herd. Die bei Schilddrüsenkarzinom so erwünschte Frühdiagnose wird mit dem Radiojodtest eher als bisher erreicht.

Zur Suche nach Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms mit Spurjod muß man ein Aktivitätsprofil des ganzen Patienten anfertigen. Ein Zählrohr wird parallel zum liegenden Kranken über dessen systematisch in Zeilen hinweggeführt und nimmt die Strahlung aus den einzelnen Segmenten des Körpers auf. 48 Stunden nach der Radiojoddosis findet man regelmäßig noch einen hohen Aktivitätswert im Unterbauch, der dem Jodgehalt des Blasenharns entspricht. Bei der Hyperthyreose findet man als typisch einen Gipfelwert über der Leber 72 Stunden nach der Radiojoddosis.

Die Suche nach Metastasen hat aber nur dann Erfolg, wenn ihre Zellen noch Jod anreichern. Bei fortgeschrittenem Karzinom oder Sarkom ist die Entdifferenzierung schon so weit gegangen, daß die Tumorzellen kein Jod mehr anreichern und dann natürlich auch mit Radiojod nicht mehr gefunden werden können.

Zu b) Diagnostik der Schilddrüsenfunktion mit Radiojod. Bei der Funktionsdiagnostik untersucht man die zeitlichen Veränderungen des Jodgehaltes bestimmter Organe. Die Untersuchung gibt nur dann Aufschluß über Art und Ausmaß der Erkrankung, wenn alle Medikamente ausgeschlossen worden sind, die den Jodstoffwechsel beeinflussen (Jod alle antithyreoidalen Substanzen vgl. S. 94 ff.).

Die Dosis Spurjod wird als wäßrige Jodlösung oral gegeben. Schon eine Stunde nachher ist sie vollständig resorbiert, verteilt sich im Körper und reichert sich in der Schilddrüse und im Harn an. Diese Anreicherung gibt man heute gern als Klarwert (Clearance Rate) an. Klarwert ist jenes berechnete (fiktive) Blutvolumen, das von der Schilddrüse bzw. Niere (Nierenklarance) pro Minute vollständig von seinem Jodidgehalt befreit also gereinigt wird (vgl. S. 11). Natürlich können weder die Schilddrüse noch die Niere als Jodid entnehmen, sie vermindern nur bei jeder Durchströmung den Jodidgehalt des Blutes in der Schilddrüse um etwa $\frac{1}{3}$, in der Niere um etwa $\frac{1}{10}$.

Bestimmt man 2mal und mehrmals innerhalb 24 Stunden nach der Radiojodgabe, welcher Prozentsatz der gesamten Dosis in der Schilddrüse und im Blut ist, so erkennt man die Jodverteilung, wenn es als Jodid vorliegt = Jodidphase.

Bestimmt man 48 Stunden nach Radiojod die prozentuale Verteilung der Gesamtdosis, so ist das von der Schilddrüse abgefangene Jodid bereits in die Hormone

Maß der Radioaktivität ist also die Zahl der Atomumlagerungen/Sekunde = Zahl der Stromimpulse/Sekunde

1 Milli Curie = 1 mC = 3 7 mal 10^7 Impulse/Sekunde

1 Mikro Curie = 1 μ C = 3 7 mal 10^4 Impulse/Sekunde

Die Zahl der Impulse nimmt mit der Zeit in Form einer Abklingungskurve ab. Jene Zeit in deren Verlauf sich die Zahl der Impulse halbiert nennt man die Halbwertszeit = HWZ. Bei natürlichen ebenso wie bei künstlich radioaktiv gemachten Isotopen ist nur ein Teil der Atome im instabilen Zustand. Wie groß dieser Anteil ist wird ausgedrückt durch die

$$\text{spezifische Radioaktivität} = \frac{\text{Zahl der } \mu\text{C in der Substanz}}{\text{mg Substanz}}$$

Den nichtradioaktiven inerten Anteil nennt man Träger

Wenn man also in der Klinik die relativ hohe Dosis von 1 mC Radiojod gibt so wiegt diese Dosis 0 008 g und man benutzt meistens als Träger dieser Radioaktivität 0 1 bis 0 2 g Natriumjodid was den Stoffwechsel der Schilddrüse bestimmt nicht beeinflusst.

Radiojod ist käuflich* und kommt in den Handel als eine in Ampullen abgefüllte Natriumjodlösung in Wasser derart verpackt daß die radioaktive Strahlung nicht nach außen durchdringen kann. Die Radioaktivität des Präparates kann für jeden Tag aus einer mit gegebenen Eichkurve abgelesen werden.

Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen ist die Einhaltung bestimmter Sicherheitsmaßnahmen gesetzlich vorgeschrieben. Richtlinien für die Verhütung von Berufskrankheiten und Unfällen bei der Anwendung radioaktiver Isotope in medizinischen Betrieben sind ausgearbeitet**.

Hier werden nur die Möglichkeiten besprochen wie Radiojod in Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt werden kann. Die Begriffe^{1 2 3 4} die sich dabei entwickelt haben werden definiert. Wie die einzelnen Untersuchungen durchgeführt werden welche Schlüsse sie erlauben und wie die Radiojodtherapie zu handhaben ist wird im klinischen Teil besprochen.

In der Diagnostik wird Radiojod verwendet zur Ermittlung

- a) der Lokalisation von Schilddrüsengewebe: Adenomen und Metastasen
- b) der Funktion der gesunden und kranken Schilddrüse. Man kann sie dabei auch unter Belastung mit Jodid, thyreotropem Hormon und Thyroxin prüfen und erfährt damit auch Wechselbeziehungen zwischen ihr und Hypophysenvorderlappen.

Einen idealen Test der für die Entdeckung aller Arten von Funktionsstörungen geeignet wäre gibt es nicht. Vielmehr braucht man immer mehrere Tests gemeinsam. Ihr besonderer Wert liegt in der Möglichkeit in Grenzfällen zu entscheiden oder sehr frühzeitig Diagnosen stellen zu können.

* Zu beziehen von Farbenfabriken Bayer, Leverkusen; Fa. Buchler & Co., Braunschweig; Kernreaktor Bau- und Betriebsgesellschaft m. B. H., Göttingen. Bestellvordrucke auf Anforderung.

** Zu beziehen vom Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Bonn, Renterstraße 157/159.

¹ H. Horst (1932)

² H. Horst (1934)

³ H. Horst (1934)

⁴ H. Horst (1935)

Durch Belastung mit Thyroxin kann man prüfen ob Thyroxin noch die Jodidbindung in der Schilddrüse bremst der Regelkreis also noch intakt ist. Er ist intakt bei euthyreoten Strumen und gezugelten hyperthyreotischen Phasen dagegen defekt beim toxischen Adenom bei entzugelten Hyperthyreosen in den Schilddrüsenkarzinomzellen. In diesen Fällen hat die Schilddrüse = biochemische Autonomie erreicht.

Als Konversionsindex bezeichnet man den Quotienten

Radioaktivität im Eiweißniederschlag des Plasmas

Radioaktivität in Nativ Plasma

Man untersucht 24 Stunden nach der Gabe von Radiojod eine Blutprobe des Kranken und mißt die Impulszahlen in 1 ml Plasma und außerdem im Trichloroessigsäureniederschlag von 1 ml Blutplasma. Die Konversionsrate gibt ein Maß für die Fähigkeit der Schilddrüse Jodid zu Hormonjod aufzubauen.

Therapie mit Radiojod

Die energiereiche Strahlung von Radiojod kann auch zur Zerstörung von Schilddrüsenzellen herangezogen werden in der Therapie der Hyperthyreose und der Neubildungen. Eine einmal gegebene Dosis Radiojod wirkt lange nach. Die zerstörten Schilddrüsenzellen fallen vollständig aus, die Wirkung ist ebenso wenig reversibel wie die operative Entfernung. Nach Radiojodbehandlung gehen aber die Erscheinungen der Überfunktion erst langsam zurück, weil ja das bereits kreisende Schilddrüsenhormon nicht mehr beeinflusst werden kann, sondern nur die Aktivität der Schilddrüsenzellen selbst. Will man die Wirkung etwas beschleunigen, so kombiniert man mit Methylthiouracil, drosselt auf diese Weise rascher die Überaktivität und behandelt nach wenigen Wochen mit Radiojod zu Ende.

Die Dosis Radiojod muß sich richten nach der Größe der Schilddrüse (bzw. dem Anteil des zu zerstörenden Gewebes) nach ihrem Vermögen Jodid zu speichern und nach der Verweildauer des Jods in der Schilddrüse.

Um die Wirkung von Strahlen auf das biologische Objekt auszudrücken, benutzt man 1 Röntgen = 1 r und drückt die radioaktive Mischstrahlung in Röntgenäquivalenten aus im physikalischen Maßstab als rep = Röntgen-equivalent physical und im biologischen Maßstab als rem = Röntgen-equivalent men.

Gibt man 1 $\mu\text{C J}^{131}$ so werden in der Schilddrüse im Laufe der nächsten 2 Wochen 30000 bis 60000 rep frei! Diese Strahlenwirkung ist nur ungefähr errechenbar, da nur ein Bruchteil der Gesamtdosis in die Schilddrüse kommt und die Verweildauer darin von vielen Faktoren abhängt.

Die Fähigkeit zur Jodidbindung in der Schilddrüse kann mit Thyreotropin gesteigert werden, die Verweildauer des Radiojods in der Schilddrüse kann mit Gaben von Trijodthyronin verlängert werden, weil der Hormonbedarf der Peripherie damit gedeckt werden kann und die Peripherie an die Schilddrüse zurückkehrt (vgl. S. 53). Das in der Schilddrüse gespeicherte Jod nimmt bei einer gesunden Schilddrüse erst in 100 Tagen auf die Hälfte ab (biologische

eingebaut und man erhält Einblick in die Verteilung des Hormons = Hormon jodphase

W Horst entwickelte das Zwei Phasen Studium in der Funktionsdiagnostik wobei die Radioaktivität über der Schilddrüse 2 24 und 48 Stunden nach der Radiojodgabe und nach 48 Stunden im Erwischniederschlag des Blutserums gemessen wird das Ergebnis wird in Prozentanteilen der gesamten Radiojoddosis als PBJ^{131} pro Liter Serum ausgedrückt Für Routineuntersuchungen genügt sogar die Messung 2 Stunden nach der Dosis über der Schilddrüse und 48 Stunden danach im Serum

Das Diagramm (Abb 13 s S 36) zeigt die Radiojodaufnahme der gesunden und typisch erkrankten Schilddrüse Solch deutliche Unterschiede zeigen sich aber nur bei klassischen Fällen im Grenzbereich zwischen normaler und krankhafter Funktion dagegen überschneiden sich manchmal die Kurven wegen der individuellen Variationen

Eine Ergänzung bildet das Diagramm (Abb 14 s S 36) während der Hormon jodphase Es zeigt einen Anstieg des Hormonjodgehaltes im Serum am 2 und folgenden Tage Dies ist die Folge der rascheren Umsetzung bei kleinem Jodvorrat in der Schilddrüse Bei allen Zuständen bei denen die Gesamtjodmenge der Schilddrüse verkleinert ist (kleinerer Jodspeicher = pool) findet man diesen Wiederanstieg im Serum z B nach Operation Entzündung Tumor und Jodfehlverwertung

Für solche Fälle mit rascherer Jodaufnahme hat man den Begriff der kompensierten Hyperplasie geprägt Mit Hilfe des Radiojodtestes nach 24 Stunden kann man Fälle von vegetativer Dystonie Neurosen mit hyperthyreotischen Zügen und nicht thyreogen bedingte Steigerungen des Grundumsatzes von echten Hyperthyreosen ziemlich sicher abtrennen Belastung mit Thyreotropin erlaubt weitere differentialdiagnostische Trennungen (vgl Klin Teil S 144 Tabelle 2 S 154) Wenn die Schilddrüse reagiert kann man dies auch an der Zunahme der typischen Jodwerte nach der Spurjodgabe erkennen

Weiteren Einblick in die Beziehungen Schilddrüse/Hyperphysenvorderlappen geben der Geschwindigkeitsindex und die Wechselbelastung mit Thyroxin und thyreotropem Hormon Der Geschwindigkeitsindex gibt ein Maß für die Schnelligkeit des Jodumsatzes in der Schilddrüse Der Geschwindigkeitsindex ist der Quotient der Jodbindung in der Schilddrüse

$$\frac{\text{in der 24 bzw 48 Stunde}}{\text{in der 2 Stunde}}$$

meist angegeben als 24/2 bzw 48/2 bei Gesunden etwa 23 d h Die Jodidbindung in der Schilddrüse beträgt nach 24 (48) Stunden das 23fache der Jodaufnahme nach 2 Stunden Oder In 2 Stunden werden nur 43% von der Jodaufnahme nach 24 (48) Stunden erreicht Hohe Werte beim Geschwindigkeitsindex weisen auf übermäßige thyreotrope Funktion hin niedrige Werte auf verminderte Auch wenn die Niere weniger Jodid ausscheidet sinkt der Geschwindigkeitsindex

Im Tierversuch werden die thyreogen veranlaßte Glykogenverarmung¹ der Gewichtsturz die Grundumsatzsteigerung und die Kaulquappenmetamorphose² durch organisch gebundenes Fluor verhindert. Die Thyroxinwirkung wird bei 500fach molarer Dosis durch fluoridierte Oxyphenyllessigsäure kompetitiv gehemmt³.

Die klinische Behandlung erfolgt mit kleinen Dosen, aber während längerer Zeit. Der Grundumsatz geht wenig zurück, das Körpergewicht steigt aber regelmäßig. Die Behandlung mit Fluorpräparaten bewahrt Leber und vor allem Muskulatur vor dem hyperthyreotischen Verlust an Glykogen, der ja die Ursache für die rasche Ermüdbarkeit ist. Die Fluorpräparate wirken langsamer als die antithyreoidalen Substanzen, lassen sich aber damit kombinieren. Nach klinischen Berichten werden die Erfolge erst nach monatelanger Behandlung mit organischen Fluorpräparaten deutlich⁴.

Auch Bromide und Chloride werden in der Schilddrüse angereichert, kurz darauf aber wieder mit dem Harn ausgeschieden, wobei sie Jodid aus der Schilddrüse auswaschen und dadurch sogar strumigen wirken können⁵.

Künstlich lassen sich brom- und chlorhaltige Analoge des Thyroxins herstellen, die sogar eine gewisse thyreomimetische Wirksamkeit besitzen. Therapeutisch verwendet werden diese Stoffe nicht⁶.

III Chemotherapie der Hyperthyreosen mit antithyreoidalen Substanzen

1 Allgemeines

Lange Zeit hat man deshalb erfolglos nach einem spezifischen Mittel gegen die Hyperthyreosen gesucht, da man immer nur die Wirkung des bereits im Körper kreisenden Schilddrüsenhormons abzuschwächen oder aufzuheben versucht hatte. Manche Stoffe wie Dijodtyrosin, Fettsäuren, Organextrakte aus Leber, Nebennieren, Pankreas, Tierblut, Antithyreoidin (Serum schilddrüsenloser Hammel) haben zwar den erhöhten Stoffwechsel etwas heruntergedrückt oder die krassen Gewichtstürze verhindert, aber ihre Wirkung war völlig unspezifisch und versagte daher auch oft. Therapeutisch ebensowenig geeignet waren Stoffe, mit denen man die Metamorphose von Kaulquappen verzögern oder sogar blockieren konnte.

Erst eine klinische Beobachtung, die richtig gedeutet wurde, brachte den entscheidenden Fortschritt. Von den vielen kurz vor dem Krieg verwendeten Sulfonamiden wirkten einige wie z. B. Sulfaguanidin kropferzeugend, was sich im Rattenversuch bei entsprechender Dosierung bestätigen ließ. Histologisch zeigten dabei diese Schilddrüsen das typische Bild der Jodmangelstruma.

Richter und Clisby⁷ sowie Kennedy⁸ haben unabhängig voneinander erkannt, daß Thioharnstoff und Allylthioharnstoff bei Ratten eine Struma wie in einem

¹ Lat. ka (1936)

² Kraft (1937)

Dicks (1951)

R. Mayes (1953)

³ Williams (1950)

Barker (1951)

⁷ Richter, C. P. (1941)

⁸ Kennedy, T. H. (1942)

Halbwertszeit etwa 100 Tage) in einer hypersekretorischen dagegen schneller Hyperthyreotische Erscheinungen müssen mit antithyreoidalen Substanzen bekämpft werden nicht aber mit Jodgaben da dieses nichtradioaktive Jod die Speicherrsfähigkeit für das radioaktive Jod herabsetzen wurde Wegen des Jodkreislaufs im Körper passiert ein einzelnes Jodatom die Schilddrüse mehrmals nachdem es jedesmal die Blutbahn durchlaufen hat und sich damit im ganzen Körper verteilt hatte Radiojod durchtritt auch leicht und rasch die Plazentarschranke¹ Schädigung der Keimdrüsen oder der Leibesfrucht sind daher möglich Jugendliche und Schwangere sollten also nicht mit Radiojod behandelt werden

Da alle Größen die die Dosis Radiojod bestimmen nicht eindeutig zu ermitteln sind gibt man die geschätzte Dosis nicht auf einmal sondern fraktioniert Nach der ersten Hälfte der geschätzten Gesamtdosis gibt man nach einigen Wochen eine kleine zweite Dosis und je nach Bedarf eine dritte oder sogar vierte Dadurch kann die Gefahr einer Überdosierung und Entstehung einer Hypothyreose auf ein Minimum reduziert werden

Die Technik der Durchführung die klinischen Indikationen Dosen Erfolge aussichten Gegenanzeigen werden im klinischen Teil besprochen

3 Fluorverbindungen und andere Halogenide

Bisher werden nur Fluorverbindungen gelegentlich als Medikamente bei Hyperthyreose verwendet Präparate die Chlor Brom Rhenium oder Astatin (vgl S 21) enthalten haben in der Therapie noch keine Bedeutung Eine Anreicherung von Fluor in der Schilddrüse kann man nur chemisch nachweisen da es ein brauchbares radioaktives Fluorisotop noch nicht gibt

Bei chronischer Fluorvergiftung reichert sich Fluor in Knochen und Schilddrüse am stärksten an Die Schilddrüse von Kretinen enthält mehr Fluor als die normale² 3 Kalkreiches Wasser mit viel Fluoriden wirkt besonders strumigen (vgl S 101/104)

Der Einfluß von Fluoriden in geeigneter Dosis auf die Schilddrüse ist unbestreitbar aber es ist noch ungeklärt auf welche Weise sie wirken Durch Natriumfluorid wird das Gewicht der Schilddrüse auf das 2 bis 8fache erhöht aber die Speicherung von Jodiden nicht beeinflusst⁴ Hormonbildung und ausschüttung sind nicht untersucht Thyreotropes Hormon wird durch Fluorid nicht inaktiviert das histologische Bild uncharakteristisch beeinflusst⁵

Die Fluorprophylaxe der Karies bei der 10 mg NaF auf 1 Liter Trinkwasser zugesetzt werden hat auf die Schilddrüse nach den bisherigen Ermittlungen keinen Einfluß

Klinisch wurde eine Behandlung der Hyperthyreose mit Fluoriden häufig erprobt und neben günstigen Wirkungen finden sich auch völlig negative Befunde⁶ 7 8 etwas günstiger sind die klinischen Erfolge mit organisch gebundenem Fluor 3 Fluortyrosin bzw 3 Fluor oxyphenyl essigsäure⁹ 10

¹ Hirvonen L (1956)

² Straub (1940)

³ Fellenberg (1938)

⁴ Goldemberg (1930/1939)

⁵ Euler cs (1949)

⁶ Demole (1954)

⁷ Gorlist er (1932)

⁸ Pateno (1934)

⁹ R May (1949)

¹⁰ Kutschera Aschberg n (1941)

¹¹ Schneider (1954)

¹² H May (1939)

¹³ R May cs (1953)

¹⁴ H May (1935/1940)

¹⁵ Hodenberg (1941)

¹⁶ Seel (1940)

Im Tierversuch werden die thyreogen veranlaßte Glykogenverarmung¹ der Gewichtssturz die Grundumsatzsteigerung und die Kaulquappenmetamorphose² durch organisch gebundenes Fluor verhindert die Thyroxinwirkung wird bei 500fach isomolarer Dosis durch fluoridierte Oxyphenyllessigsäure kompetitiv gehemmt³

Die klinische Behandlung erfolgt mit kleinen Dosen aber während längerer Zeit Der Grundumsatz geht wenig zurück das Körpergewicht steigt aber regelmäßig Die Behandlung mit Fluorpräparaten bewahrt Leber und vor allem Muskulatur vor dem hyperthyreotischen Verlust an Glykogen der ja die Ursache für die rasche Ermüdbarkeit ist Die Fluorpräparate wirken langsamer als die antithyreoidalen Substanzen lassen sich aber damit kombinieren Nach klinischen Berichten werden die Erfolge erst nach monatelanger Behandlung mit organischen Fluorpräparaten deutlich⁴

Auch Bromide und Chloride werden in der Schilddrüse angereichert kurz darauf aber wieder mit dem Harn ausgeschieden wobei sie Jodid aus der Schilddrüse auswaschen und dadurch sogar strumigen wirken können⁵

Künstlich lassen sich brom- und chlorhaltige Analoge des Thyroxins herstellen die sogar eine gewisse thyreomimetische Wirksamkeit besitzen Therapeutisch verwendet werden diese Stoffe nicht⁶

III Chemotherapie der Hyperthyreosen mit antithyreoidalen Substanzen

1 Allgemeines

Lange Zeit hat man deshalb erfolglos nach einem spezifischen Mittel gegen die Hyperthyreosen gesucht da man immer nur die Wirkung des bereits im Körper kreisenden Schilddrüsenhormons abzuschwächen oder aufzuheben versucht hatte Manche Stoffe wie Dijodtyrosin Fettsäuren Organextrakte aus Leber Nieren Pankreas Tierblut Antithyreoidin (Serum schilddrüsenloser Hammel) haben zwar den erhöhten Stoffwechsel etwas heruntergedrückt oder die krassen Gewichtsstürze verhindert aber ihre Wirkung war völlig unspezifisch und versagte daher auch oft Therapeutisch ebensowenig geeignet waren Stoffe mit denen man die Metamorphose von Kaulquappen verzögern oder sogar blockieren konnte

Erst eine klinische Beobachtung die richtig gedeutet wurde brachte den entscheidenden Fortschritt Von den vielen kurz vor dem Krieg verwendeten Sulfonamiden wirkten einige wie z B Sulfaguanidin kropferzeugend was sich im Rattenversuch bei entsprechender Dosierung bestätigen ließ Histologisch zeigten dabei diese Schilddrüsen das typische Bild der Jodmangelstruma

Richter und Clisby⁷ sowie Kennedy⁸ haben unabhängig voneinander erkannt daß Thiocarnstoff und Allyl thiocarnstoff bei Patten eine Struma wie in einem

¹ Lat la (1936)

² Kraft (1931)

³ Dirks (1911)

⁴ R Mau cs (1953)

⁵ Williams cs (1930)

⁶ Parker cs (1911)

⁷ Richter C P cs (1941)

⁸ Kennedy T H (1942)

Kropfgebiet erzeugen können. Daraufhin wurden viele Verbindungen auf ihre strumigene Eigenschaft geprüft wobei sich erwies daß alle wirksamen Stoffe nachstehende Atomgruppierung zeigten wobei R in verschiedener Weise substitu-



stituiert sein kann. Thiouracil das als erstes von Astwood¹ zur Behandlung der Hyperthyreosen vorgeschlagen wurde hat sich zwar bald als klinisch brauchbar erwiesen zeigt aber doch Zellschädigungen und Mitosehemmung im Knochenmark so daß man bald zu besser verträglichen Mitteln überging.

Wir kennen heute eine ganze Reihe von antithyreoidalen Substanzen deren Wirkung auf dem gleichen Mechanismus beruht und die wir daher gemeinsam besprechen.

2 Die heutigen antithyreoidalen Mittel²

a) Abkömmlinge des Thiobarnstoffs Thiouracile und Mercaptoimidazole

Es gibt viele Stoffe die in diese Gruppe zu rechnen sind therapeutische Bedeutung bei der Hyperthyreose haben aber nur die folgenden drei erlangt: Methylthiouracil³, Propylthiouracil und Methylmercaptoimidazol. Der Wirkungsmechanismus dieser Stoffe ist weitgehend geklärt und für alle 3 Stoffe der gleiche. Sie drosseln die Hormonbildung in der Schilddrüse dadurch daß sie die fermentative Oxydation des Jodids und die Jodanlagerung an Tyrosin verhindern. Bei genügend hoher Dosis kann die Hormonbildung so völlig blockiert werden. Auf fertiges Schilddrüsenhormon sind sie aber ohne Wirkung. Das intakt gebliebene fertige Hormon wird aber laufend in den Kreislauf abgegeben und dadurch nimmt sein Vorrat in der Schilddrüse mehr und mehr ab daher muß langsam auch die Menge des kreisenden Hormons abnehmen weil die Schilddrüse allmählich leerläuft. Das proteingebundene Jod im Blut sinkt ab und alle seine Auswirkungen wie gesteigerter Stoffwechsel mit all seinen Folgen gehen mit der Zeit zurück.

Damit wird aber gegenregulatorisch eine Mehrausschüttung von Thyreotropin ausgelöst und es kommt zur Vergrößerung der Schilddrüse also zu einer strumigenen Wirkung. Diese tritt nur ein wenn der Regelkreis noch teilweise erhalten geblieben ist bei völlig entzügelten Hyperthyreosen kann sie also sogar fehlen. Durch kleine Gaben von Thyroxin das über den Regelkreis die Thyreotropinsekretion drosselt oder vorsichtige Dosierung der antithyreoidalen Substanzen kann man deren strumigene Wirkung in Grenzen halten oder sogar vermeiden. Daher braucht man auch wegen der etwaigen Vergrößerung der Schilddrüse die bei retrosternalen Strumen bedrohlich werden kann nicht auf die Anwendung der antithyreoidalen Mittel zu verzichten. Ganz Entsprechendes gilt auch für die

¹ Astwood E B (1943)

² Griesbach W E cs (1943)

³ Oberdisse A (1956)

⁴ Hagen cs (1947)

Erscheinungen am Auge die nach antithyreoidalen Stoffen sich ebenfalls verschlimmern können (vgl. klinischer Abschnitt S 216)

Am hypophysenlosen Tier bleibt die strumigene Wirkung der antithyreoidalen Substanzen aus. Da die Thiouracile den Stoffwechsel nicht steigern, kann die durch sie veranlaßte Thyreotropinausschüttung nicht auf direkter Reizung der Hypophyse beruhen, sondern nur auf indirekter durch Senkung des Thyroxin gehaltes über den Regelkreis. Die histologischen Veränderungen in der Schilddrüse sind daher die gleichen wie nach Injektion von Thyreotropin (vgl. III 56). Die Bezeichnung Thyreostatika für antithyreoidale Stoffe ist recht wenig zutreffend, da die Schilddrüsenzellen ja keineswegs so ruhig gestellt werden wie etwa Tumorzellen durch Zytostatika.

Die Abnahme des Jodgehaltes in der Schilddrüse zeigt die nebenstehende Abbildung (Abb 18). Die menschliche Schilddrüse verhält sich im Grunde ganz ebenso. Eine überaktive Schilddrüse erschöpft ihre Hormonvorräte rascher als eine normale, weil sie in der Zeiteinheit mehr Hormon ausgibt. Bei Kranken mit hohem Grundumsatz sinkt der Stoffwechsel rascher als bei weniger erhöhtem Grundumsatz. Ist dagegen in einer Schilddrüse der Hormonvorrat groß, so dauert seine Entleerung länger als bei kleinen Speichermengen. Mit solch erhöhtem Hormonvorrat muß man immer dann rechnen, wenn vorher eine Jodbehandlung stattgefunden hatte, weil dieses Jod in der Schilddrüse gespeichert und mit der Zeit zur Hormonsynthese verwertet wurde.

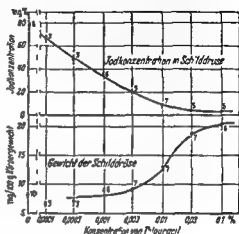


Abb 18

Wirkung von Thiouracil auf den Jodgehalt bzw. das Gewicht der Schilddrüse von Ratten bei chronischer Behandlung. Abszisse gibt die Thiouracilkonzentration im Trinkwasser an. Man sieht, wie der Jodgehalt fast linear mit der Dosis abfällt und wie bei höheren Dosen das Gewicht der Schilddrüse zunimmt. Aus W. Grab (zusammenf. Daret 1952) nach E. B. Astwood und A. Brasell, *Endocr.* 34: 282 (1944). Ganz ähnliche Bilder ergeben sich bei den anderen antithyreoidalen Mitteln.

Die Wirksamkeit der antithyreoidalen Substanzen kann man in verschiedenen Versuchsanordnungen an Tieren miteinander vergleichen, aber die klinische Auswertung am Menschen führte zu einer etwas anderen Rangordnung. Einen ungefähren Vergleich der klinischen Wirksamkeit erlaubt Tabelle 5 (klinischer Abschnitt S 167, Text S 170). Daß die eine Verbindung weniger strumigen wirkt als die andere, wird manchmal betont und kann auf Unterschieden in der Inaktivierung des Thyreotropins in Schilddrüse oder Peripherie beruhen. Analytische Beweise für diese Angaben fehlen, aber zumeist

Einzelheiten über die Dosierung der wichtigsten antithyreoidalen Mittel, die objektive ärztliche Kontrolle während der Behandlung und die klinisch erreichbaren Erfolge bei den verschiedenen Krankheitsgruppen enthält der klinische Teil (S 170ff).

Alle antithyreoidalen Stoffe werden bei oraler Darreichung gut resorbiert und relativ rasch mit dem Harn wieder ausgeschieden. Daher sind die Tagesdosen auf mehrere Einzeldosen zu verteilen, um die Schilddrüse dauernd zu beeinflussen. Eine intermittierende Behandlung hat sich nie bewahrt.

Am besten gibt man diese Mittel mit den Mahlzeiten, um Magendruck, Schmerzen, Gähnen und Erbrechen zu vermeiden.

Da Methyl- und Propylthiouracil wenig wasserlöslich sind, stört ihr Geschmack. In besonderen Fällen kann man auch Suspensionen von Mikrokristallen mit einem Geschmackskorrigens geben.

Die Wirksamkeit der hier besprochenen antithyreoidalen Substanzen ist spezifisch an eine bestimmte Atomgruppierung gebunden (vgl. chemische Formelbilder Abb. 19). Schon kleine Veränderungen des chemischen Baus z. B. Verschiebung der Methylgruppe von C₄ nach C₅ oder Einfügung polarer chemischer Gruppen an C₄ und C₅ vernichten die antithyreoidale Wirksamkeit vollständig.

Im klinischen Abschnitt werden die einzelnen antithyreoidalen Substanzen in ihrem therapeutischen Wert miteinander verglichen. Wie rasch und sicher die Wirkung eintritt, wie lange und mit welchen Dosen man behandeln muß und welche Nebenwirkungen zu befürchten sind. Hier sei nur erwähnt, daß die therapeutische Breite (= Verhältnis der wirksamen Dosis zur toxischen Dosis) bei Methylmercaptoimidazol¹ am günstigsten liegt, dann folgt Propylthiouracil und zuletzt kommt Methylthiouracil. Im ganzen gesehen sind die antithyreoidalen Mittel harmlose Stoffe. Selbst täglich das 30fache der Heildosis für den Menschen hat bei jungen Hunden keine Wirkung auf Wachstum oder Gesundheit. Methylmercaptoimidazol gilt als weniger strumigen als die Thiouracile. Da auch Methylmercaptoimidazol rasch wieder im Harn ausgeschieden wird, war man bestrebt, ein Präparat mit verlängerter Wirkungsdauer zu finden. Dies gelang mit dem Neomercazol, das eine Karbathoxygruppe trägt, die erst im Organismus langsam abgespalten werden muß, so daß bei höheren Dosen eine gewisse Depotwirkung eintritt².

Bei Jodthiouracil sind die antithyreoidale Wirkung des Thiouracils und die kropfverhüttende des Jods in einem Molekül vereinigt. Diese scheinbar recht glückliche Kombination hat sich aber klinisch wenig bewährt. Jodthiouracil wird im Organismus schon von der 2. Stunde an in zunehmendem Maße deiodiert und allein das Jod, das das halbe Gewicht der Dosis ausmacht, kommt zur Wirkung⁴.

Antithyreoidale Substanzen lassen sich in Blut und allen Organen nach einem umständlichen Arbeitsgang durch eine Farbreaktion nachweisen⁵. Ihre Konzentration liegt meist zwischen 0,5 und 30 mg% je nach Stoff, Dosis und Organ.

Bei den therapeutischen Dosen der antithyreoidalen Mittel zeigen sich nur deren Wirkungen in der Schilddrüse; bei höheren Dosen kommen auch ihre extrathyreoidalen Auswirkungen zutage. Wie in der Schilddrüse hemmen sie auch im übrigen Körper die Oxydasen; am frühesten und empfindlichsten reagieren die des Knochenmarks mit Schädigung der myeloiden Zellen, die zu Leukopenie führen.

¹ Klein E. cs. (1953)

² Brock V. cs. (1954)

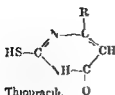
³ Rimington cs. (1951)

⁴ Klein E. (1953)

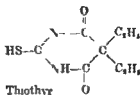
⁵ Doden cs. (1951)



Thioharnstoff



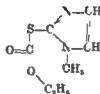
Thiouracile

R = Methyl
I propyl

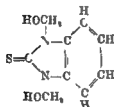
Thiothyr



Methylmercaptotriazol



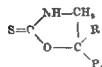
Neomercazol



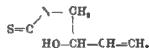
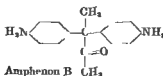
Thyreocordon



Aminothiazol



entsteht aus

natürliche Kropfnoxe $\text{P}_1\text{P}_2 \approx$ Dimethyl $\text{P}_1\text{P}_2 = \text{H}$ Vinyl \approx 1,5-Vinylthiooxazolidon

Amphenon B

Abb 19

Formelbilder einiger antithyreoidaler und strumigener Substanzen. Man erkennt bei allen antithyreoidalen Substanzen die chemische Struktur des Thioharnstoffs wieder.

kann Agnulozytose wie nach Thiouracil sieht man mit den heutigen antithyreoidalen Substanzen kaum mehr. Die Hemmung aller Oxydasen¹ läßt es auch verstehen daß durch die Thiouracile sogar beim schilddrüsenlosen Tier noch der Sauerstoffverbrauch gesenkt werden kann. Auch die durch Thyroxin gesteigerte Adrenalinempfindlichkeit der peripheren Körperzellen läßt sich durch Thiouracil mindern, möglicherweise ebenfalls über eine Blockierung der Oxydasen.

Thiouracile hemmen auch die Bildung von Thyroxin in einer mit Jod versetzten Kaseinlösung. Diese Thyroxinbildung *in vitro* verläuft ohne Mitwirkung von Fermenten als zweistufiger Oxydationsvorgang, der durch das reduzierend wirkende Thiouracil chemisch blockiert werden kann. Die notwendigen Dosen liegen dabei aber höher als bei der Fermentblockade in der Schilddrüse.

Aber auch für ihre Wirksamkeit in der Schilddrüse ist das Schwefelatom der antithyreoidalen Substanzen entscheidend. Es reagiert nämlich mit komplex gebundenem Kupfer der Jodase, die ja ebenfalls zu den Oxydasen gehört. Jedenfalls wird das Schwefelatom der antithyreoidalen Stoffe in den Thyrozyten rasch abgespalten und nur in der Schilddrüse als einzigem Organ des Körpers zu Sulfat oxydiert.²

Da die antithyreoidalen Substanzen zuverlässig wirken und im allgemeinen gefahrlos sind, haben sie sich auch bei allen Komplikationen der Hyperthyreose bewährt. Bei Schwangerschaft sind sie erlaubt, man muß aber bedenken, daß sie durch die Plazenta auf die Leibesfrucht übergehen und deren Entwicklung und Reifung schädigen können. Die Dosierung muß also vorsichtig gehandhabt werden. Eine Hypothyreose wirkt sich sehr nachteilig auf den Fötus aus. Antithyreoidale Mittel gehen auch in die Milch über und werden damit beim Säugling unerwünscht wirksam. Daher kann bei jungen Müttern die Behandlung mit antithyreoidalen Stoffen nur bei künstlicher Ernährung des Säuglings fortgesetzt werden.

Auch bei anderen Komplikationen der Hyperthyreose wie bei Herzklopfen, Herzfehlern, Diabetes, Stoffwechselerkrankungen haben sich die antithyreoidalen Mittel bewährt. Sie sind auch geeignet als Vorbereitung zur Kropfoperation und zur Verhütung toxischer Krisen, worüber der klinische Teil ausführlich berichtet.

Zuverlässigkeit der Wirkung und Gefahrlosigkeit sichern den antithyreoidalen Substanzen ihre Überlegenheit gegenüber der früher üblichen Jodtherapie, die unsicher ist und in manchen Fällen sogar gefährlich werden kann.

b) Andere antithyreoidale wirkende Mittel

Da man mit dem Radiojodtest rasch und zuverlässig die Beeinflussung der Schilddrüse untersuchen kann, sind auch manche antithyreoidalen Substanzen bekannt geworden, die nicht zur Gruppe des Thiouracinstoffs gehören. Therapeutisch verwendet werden aber nur zwei: Rhodanid und Kaliumperchlorat.^{3, 4}

Diese beiden Stoffe wirken auf die gleiche Art. Sie blockieren die Fähigkeit der Jodinase der Schilddrüse, Jodid zu speichern. Ihr Wirkungsmechanismus weicht also von dem der Thiouracinstoffgruppe ab. Wenn die Jodsammlung in der

¹ Kracht J. 1953

² van Erkelens 1955

³ Wyngaarden J. B. 1952

⁴ Wyngaarden J. B. 1953

Schilddrüse aufhört muß allmählich auch die Hormonsynthese zum Stillstand kommen und über den Regelkreis kommt es wiederum zur reaktiven Vergrößerung der Schilddrüse (= strumigene Wirkung). Auf die fertigen Schilddrüsenhormone haben auch diese antithyreoidalen Substanzen keinen Einfluß.

Bei Kranken mit arteriellem Hochdruck, die längere Zeit mit Rhodanid behandelt waren, hatte man übrigens die Vergrößerung ihrer Schilddrüsen schon vor Jahren beobachtet und in einem Textbuch für Medizin von 1849 wird bereits Rhodanid gegen das damals gerade erkannte Krankheitsbild des Basedow empfohlen¹.

Natriumrhodanid $\text{Na}-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$ (Thiocyanat) ist ebenso wie Perchlorat NaClO_4 mit dem Jodidion physikalisch-chemisch nahe verwandt, so daß es einleuchtet, daß diese Ionen sich gegenseitig aus ihrer Bindung an einen Ionenaustauscher wie Jodinase verdrängen können. Immer drängt das im Überschuß vorhandene Ion das andere ab.

Isothiocyanate, zu denen auch die Sinfle $\text{H}_2\text{C}_2=\text{N}=\text{C}=\text{S}$ gehören, haben bei weitem nicht die antithyreoidale Wirksamkeit der Thiocyanate. Übrigens kann sich Ammoniumrhodanid $\text{NH}_4-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$ unter den Bedingungen des Organismus in Thioharnstoff $\text{NH}_2-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ umlagern, wodurch auch dessen Wirkung zutage treten kann. Rhodanid wird



heute seltener angewandt als Perchlorat.

Perchlorat eignet sich gut zur antithyreoidalen Behandlung, wenn etwa ein Kranker auf Propylthiouracil oder Methylmercaptimidazol mit Nebenerscheinungen reagiert. Auch eine Kombination mit Propylthiouracil und Methylmercaptimidazol ist möglich, nicht dagegen mit Jod. Denn durch Jodgaben kann ja das Perchlorat wieder von der Jodinase abgedrängt werden und dessen blockierende Wirkung hört ja damit auf. Auch bei der Jodvorbehandlung einer Hyperthyreose wirkt Perchlorat langsamer, da es ja erst das an der Jodinase schon gebundene Jodid verdrängen muß, um blockieren zu können. Im Tierversuch erwies sich Perchlorat etwa 2-fach schwächer wirksam als Methylthiouracil, wenn man den Rückgang des Stoffwechsels als Maß nimmt. Toxische Nebenwirkungen durch Perchlorat sind bisher kaum beobachtet. Die Gewebestimmung wird *in vitro* durch Perchlorat nicht beeinflusst, die peripheren Auswirkungen des schon ausgeschütteten Thyroxins werden nicht gemildert.

Perchlorat tritt durch die Plazenta auch auf die Leibesfrucht über und wirkt beim Fetus strumig, was nur durch Thyroxingaben verhindert werden kann.

In der Therapie der Hyperthyreosen hat sich Perchlorat bereits gut bewährt^{3, 4, 5}.

In letzter Zeit wurden auch experimentell und klinisch die Wirkungen des Amphenon B (= 2 bis (p-aminophenyl) n-Butanon 3) genauer untersucht⁶. Es blockiert die Jodbindung in der Schilddrüse und hat auch direkte Wirkungen auf die Sexualorgane wegen seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Stilbostrol. Klinisch ist es nicht ohne Nebenwirkungen (vgl. klinischer Teil S. 19).

¹ Austin Flint's Textbook of Medicine 1849 zit. nach Salter (zusammenfassende Darstellung 1900).

² Postel (1957).

³ Kruskemper *cs* (1954).

Godley *cs* (1954).

Morgans *cs* (1954).

Selenkow und *cs* (1957).

3 Strumigene Stoffe

a) Natürliche Kropfnoxe Pathogenese des endemischen Kropfes

Der Sprachgebrauch bezeichnet jede Vergrößerung der Schilddrüse als Kropf ohne Rücksicht darauf wann wo und wie er zustande kommt in welcher Form er auftritt und wie er sich weiterentwickelt. An dieser Stelle sollen nur jene Faktoren besprochen werden die beim Zustandekommen eines Kropfes Bedeutung erlangen können. Daraus abzuleiten sind dann die allgemeinen Maßnahmen zur Verhütung des Kropfes. Auf seine mannigfachen klinischen Formen wie Pubertatskropf Graviditätskropf Knotenkropf Zystenkropf usw. und ihre individuelle Behandlung ist im klinischen Abschnitt eingegangen.

Die regional verschiedene Verbreitung des endemischen Kropfes war schon sehr früh aufgefallen.

Schon vor 4000 Jahren wird in einer Gesundheitsvorschrift des Sanskrit zur Wasserbereitung auf den endemischen Kropf in indischen Berggegenden hingewiesen¹. Nach Plinius war Kropf in den Alpenländern zu seiner Zeit schon häufig. Die Römer nahmen bereits an daß dieser Kropf durch das Trinkwasser bedingt sei (Ulpianus 200 n. Chr.) F. Plattner vermutet bereits im 17. Jahrhundert daß Kropf Kretinismus und Taubstummheit durch eine einheitliche Ursache zustande kommen mußten.

Daß in einem Kropfendemiegebiet nicht nur die Menschen sondern auch Haustiere (Pferde Hunde Schweine usw. nur selten Katzen und Vögel) ja auch wildlebende Tiere besonders Fische einen ausgeprägten Kropf bekommen können wies auf eine allgemeine Noxe hin. Gemeinsames Medium für alle Lebewesen ist aber einzig das Wasser. Die Ansicht daß die Ursache des Kropfes im Trinkwasser verborgen sein müsse² ist uralte aber es schien jahrzehntelang bis in unsere Tage unmöglich alle Beobachtungen so zu deuten daß sich eine einheitliche Auffassung über die Kropfentstehung entwickeln konnte. Nachdem uns aber die modernen Analysenverfahren zugänglich geworden sind die den Jodstoffwechsel (vgl. S. 19) auf all seinen Schauplätzen übersehbar machen können wir die Entstehung des endemischen Kropfes einheitlich erklären.

Der endemische Kropf mit seinen typischen histologischen Veränderungen kommt immer zustande als eine durch Thyreotropin ausgeloste Reaktion der Schilddrüse auf ein längere Zeit bestehendes Defizit an Schilddrüsenhormon in den peripheren Zellen des Organismus. Diese Reaktion kommt zustande durch Vermittlung des schon mehrfach erwähnten Reglerkreises der die Versorgungslage der hormonbedürftigen Körperzellen an die Hormonbildungsstätte zurückmeldet (rückkoppelt) (Abb. 17). Dieses relative Defizit an Schilddrüsenhormon ist also die einheitliche Ursache für alle Formen des endemischen Kropfes.

Durch welche Umstände es zu einem solchen Defizit kommen kann läßt sich aus den mancherlei Beobachtungen entnehmen die in allen Teilen der Welt im Laufe der letzten 100 Jahre gesammelt worden sind.

¹ Baker (1949)

² Hettche (1954)

Es ist nicht nur medizinhistorisch reizvoll allen Beobachtungen und Untersuchungen nachzugehen mit denen man die Kropfentstehung zu klären versuchte sondern man kann aus all diesen Befunden auch manche Erkenntnisse für die Therapie und Verhütung der Schilddrüsenerkrankungen entnehmen die in der praktischen Behandlung verwertbar sind Aus diesem Grund wollen wir hier die Ergebnisse früherer Untersuchungen kurz erwähnen und nicht unserem heutigen Wissensstand würdigen

Eine erste interessante Beobachtung stammt aus den kolumbianischen Kordillern wo *Boussingault* 1831 den dort endemischen Kropf auf den Kalkreichtum des verwendeten Trinkwassers zurückführt Geografisch abgelegene Gebiete mit Bewohnern die sich wenig mit den Nachbarn vermischen sind für geopathologische Fragen immer aufschlußreicher als europäische Landstriche mit ihrer stark fluktuierenden Bevölkerung

Im Tierversuch läßt sich die strumigene Wirkung von Kalziumkarbonat nachweisen¹ CaCO_3 im Futter wirkt nur etwa 10mal weniger stark als äquimolare Mengen Propyl thiouracil Die Kalkharte von Trinkwasser beträgt in Deutschland im Mittel 0.5 g CaO /Liter sie kann aber häufig bis 1 g und darüber ansteigen das entsprache bei einer Tagesaufnahme von 2 Liter Wasser etwa 2 bis 4 g CaCO_3 Tatsächlich erweist eine Kropfkarte bereits einen ersten allerdings noch vielfach durchbrochenen Zusammenhang mit der örtlichen Karbonatharte des Trinkwassers

Nachdem *Courtois* 1811 das Jod in der Asche von Meeresalgen und Tang entdeckt hatte konnte man annehmen daß die schon im Mittelalter bekannte (ja schon von den alten Chinesen verwendete) kropfheilende Wirkung der Asche von Meerestieren auf ihrem Jodgehalt beruht Tatsächlich haben *Coindet* 1818 in Genf und *Straub* 1819 in Bern bereits bewußt Kropfmittel nach ihrem Jodgehalt dosiert

Schon 1852 stellten *Chatin* und *Prevost* den Jodmangel als wichtigste Ursache für den endemischen Kropf in den Vordergrund *Chatin* gelang der analytische Nachweis daß das Trinkwasser in Kropfgebieten wesentlich weniger Jod enthält als in kropffreien Gegenden *Von Fellenberg*² hat dann die analytischen Verfahren entscheidend verbessert und gezeigt daß in Kropfgebieten der Ackerboden und das Trinkwasser und damit die tierischen und pflanzlichen Nahrungsmittel weniger Jod enthalten als in kropffreien Gegenden Der Jodgehalt kann so gering sein daß die tägliche Jodzufuhr unter die minimal erforderliche Menge absinkt (vgl. Tabelle 1 2 und 4 S. 29 29 81)

Der Tagesbedarf an Jod beträgt für den gesunden Erwachsenen etwa 0.1 bis 0.2 mg Für eine tägliche Neubildung von 120 γ Thyronin in der Schilddrüse braucht man 80 γ Jod Da aber nach eingehenden Untersuchungen des Jodgehaltes ortsüblicher Nahrungsmittel häufig nur 30 bis 50 γ Jod aufgenommen werden muß der gesunde Organismus einen beträchtlichen Teil des Jods aus seinem eigenen abgebauten Schilddrüsenhormon nochmals verwenden in einem internen Jodkreislauf (S. 33)

Erst wenn die untere Grenze der exogenen Jodzufuhr die auf $> 30 \gamma$ Jod zu veranschlagen sein dürfte unterschritten ist besteht die ernste Gefahr des Jodmangels Nach einer Tabelle von *v. Fellenberg* steigt die Kropfhäufigkeit mit der abnehmenden Menge der täglichen Jodausscheidung im Harn

¹ Taylor (1954)

² Fellenberg (1926)

Mit diesen Befunden sind überzeugende Beweise dafür erbracht daß der exogene Mangel an Jod in gewissen Landstrichen zur Bildung des endemischen Kropfes führt. Aus dieser Erkenntnis mußte sich zwangsläufig die Forderung nach einer Jodprophylaxe ergeben.

Schon 1838 hatte *Boussingault* einen Jodzusatz zum Kochsalz angeregt. *Chatin* wiederholt diese Forderung empfahl aber eine zu hohe Dosierung. Von *Wagner Jauregg* 1900, *Marine* 1907, *Hunziker* 1914 und *Bayard* 1922 fordern sie immer dringlicher, bis sie 1922 in der Schweiz und bald darauf in Bayern und Österreich ermöglicht wurde¹. Das zur Verfügung gestellte Vollsalz enthält 5 mg KJ/kg NaCl das entspricht einer Tagesaufnahme von 50 γ KJ bzw. 38 γ Jod, wenn 10 g Kochsalz verbraucht werden. In Holland wird das Trinkwasser mit 50 γ Natriumjodid/Liter jodiert. Während des Krieges war dort das zum Backen verwendete Salz jodiert worden. In München setzte man definierte Mengen Jodid dem Viehfutter zu und benutzte die mit Jod angereicherte Milch zur Kropfprophylaxe.

Jodfette z. B. auch in Jodschokolade werden von der Schilddrüse vollständiger verwertet als Jodide.

Die großen Erfolge der Jodprophylaxe in allen Teilen der Welt durch die der endemische Kropf fast ganz ausgerottet werden konnte, lieferten weitere Beweise für den Zusammenhang zwischen exogenem Jodmangel und endemischem Kropf.

Interessant ist nun der jüngste Befund von *Taylor*² daß bei relativem Jodmangel in der Nahrung durch einen Überschuß an Kalzium der Einbau von Jodid in organische Bindung in der Schilddrüse unterdrückt wird, daß also Kalziumüberschuß den Jodmangel und seine Auswirkungen verschärft. Ein Überschuß von Jodid in der Nahrung hebt den ungünstigen Einfluß des Kalziums wieder völlig auf. Diese Befunde stimmen gut überein mit englischen Berichten wonach bei gleichem Jodgehalt der Nahrung der Kropf in den kalkreichen Gegenden häufiger war.

Eine weitere wichtige, aber schon alte ärztliche Beobachtung weist auf einen Zusammenhang zwischen Kropfhäufigkeit und schlechten wirtschaftlichen und hygienischen Verhältnissen hin. Die genauere Untersuchung führte zu einer neuen stofflichen Kropfnoxe.

Plötzlich auftretende Kropf-Epidemien in Kasernen und Internaten wiesen auf einen alimentären Faktor hin, der sich bei allen Gliedern einer Ernährungsgemeinschaft auswirken mußte. *Chesney* hatte schon 1928 eine strumigene Noxe im Kohl, besonders der Herbst- und Wintermonate beobachtet³. *McCarrison* konnte durch einseitige Kohlfütterung bei Kaninchen experimentell einen Kropferzeuger. In den letzten Jahren wurden diese strumigenen Faktoren aus Pflanzen isoliert und identifiziert als 1,5-Vinylthiooxazolidon und als 5,5-Dimethylthiooxazolidon (vgl. Abb. 19), die sich aus einem Glukosid in diesen Pflanzen beim Reifen und Lagern entwickeln. Auch Thioharnstoff und auch wohl Rhodanid können so entstehen. Es gibt schon jetzt eine ganze Liste von Nahrungsmitteln, die auch als strumigen erwiesen haben, darunter gewisse Kohlsorten, Karotten, Pasten und manche Sorten wie Linsen, Bohnen, Sojabohnen und Erdnüsse, die Uracile als Baumaterial für Zellkerne enthalten. Die Mengen der strumigen wirkenden Stoffe in den Pflanzen wechseln nach Standort und Jahreszeit.

¹ *Hespi*, *Eggenberger* (1942)

² *Fellenberg* (1938)

³ *Taylor* (1941)

⁴ *Chesney* *cs.* (1928)

Solche alimentären Kropf noxen spielen nur dann eine praktische Rolle wenn diese erwah nten Gemüsesorten in der Nahrung längere Zeit überwiegen die ganze Kost also einseitig ist

Kohl Kraut und Ruben sind billige Nahrungsmittel die in der Mass enver pflegung oder in der Kost armer Leute häufig sind und daher die Kropfbildung in Kasernen oder wirtschaftlich schwachen Bevölkerungsschichten erklären machen Die e pflanzlichen Kropfnoxen kommen natürlich auch im Viehfutter vor und gehen daraus in die Kuhmilch über und werden dadurch wiederum vom Menschen während langer Zeiträume aufgenommen Die Wirksamkeit der früher gern bei Byrdow verordneten Blumenschen Schutzkost die im we entlichen Laktoge tabili ch ist dürfte auf den in ihr enthaltenen strumigenen Faktoren beruhen

Die e strumigenen Faktoren in den I stanzen (Abb 19) blockieren die Bildung von Schilddrüsenhormonen so daß es zum Hormondefizit kommt

Eine weitere Kropfnoxe kommt bei schlechten hygienischen Verhalt nissen mit ins Spiel nämlich dann wenn im Trinkwasser strumigene Stoffe aus den Ausscheidungen von Tier und Mensch vorhanden sind

Hettehe fand in Holland daß die Landkarte der Kropfhäufigkeit mit der des Nitratgehaltes im Trinkwasser auffällig gut übereinstimmte Da diese Nitrats anzeigen daß tierische Aus scheidungen von einer Vermischung mit dem Trinkwasser nicht au geschlossen sind so hte und fand Hettehe strumigene Stoffe in Harn und Jauche die anscheinend noch wesentlich wirksamer als unsere antithyreoidalen Arzneistoffe Die Analyse wies auf Verwandtschaft mit dem gelben Urochrom B hin einem schwefelhaltigen Harnfarbstoff und dem schwarz braunen Uromelanin Zusatz von Kupfer zum Wasser zerstört diese Kropfnoxen wegen Blockierung ihres Schwefelatoms

Durch den Nachweis solcher strumigenen Noxen im Trinkwasser von Kropfversuchten Gehofen an Berghangen in Gegenden mit starker Weidewirt schaft und hohem Grundwasserspiegel wie z B im nordwesteuropäischen Flach land konnte die alte Volksmeinung bestätigt werden daß der Kropf eben durch das Trinkwasser entstehen müsse Da nach Einrichtung einer zentralen Versorgung mit einwandfreiem Wasser die Kropfzahlen zurückgingen während alle anderen Faktoren im Lebensraum gleich geblieben waren ist die ursachliche Bedeutung des Trinkwassers bestätigt

In früheren Untersuchungen hat man oft die geologischen Bodenformationen geprüft und in Zusammenhang mit der Kropfbildung gebracht wob i sich zwar gewisse Pegelmaßig keiten abzeichneten aber durchbrochen von vielen Ausnahmen Durch die heutige Entwick lung erkennen wir daß die geologischen Bodenformationen nur mittelbare Beziehungen zum Kropf haben nämlich dadurch daß durch geologische Gegebenheiten die landwirtschaftliche Ausnutzung des Bodens bestimmt wird und erst diese liefert dann die unmittelbare Bezi hung zur Kropffrequenz

Eine frühere Hypothese (Pfaundler 1903 und Repn 1903) die den endemischen Kropf mit der Radioaktivität des Bodens in Beziehung setzt wurde gründlich nachgeprüft ergab aber nur einen Zusammenhang zwischen Radioaktivität und Aufschluß des Bodens nicht immer aber einen Zusammenhang mit der Kropfhäufigkeit Für die Schweiz oder Ungarn wurde diese Radioaktivitätshypothese nach gründlicher Nachprüfung abgelehnt Außerdem ist zu bedenken daß es im Körper mancherlei Organe gibt die für radioaktive Strahlung empfindlicher sind als g rade die Schilddrüse Eine Kropfgenese durch radioaktive Strahlung wird heute kaum mehr angenommen

* Hettehe (1904)

Dagegen wird die Bedeutung des Fluorids in Boden und Trinkwasser z. Z. noch diskutiert. Kropffreie Gegenden haben meist wenig Fluoride im Trinkwasser, bei viel Fluorid ist andererseits Kropf häufig¹. War auch bei wenig Fluorid schon Kropf aufgetreten, so fehlt auch das Jod. Das Mengenverhältnis Fluor/Jod ist wohl wichtig (vgl. S. 92)².

*Haubold*³ sieht in einem Mangel an Vitamin A bzw. Karotin eine wesentliche Mitursache für das Entstehen eines Kropfes und bringt Belege für diese Auffassung, die aber auch eine andere Deutung zulassen. Nachprüfung und Bestätigung stehen noch aus.

Faßt man alles zusammen, so erkennt man, daß beim Zustandekommen des endemischen Kropfes vielerlei Umstände mitbeteiligt sein können⁴, die sich — je nach der Örtlichkeit — in verschiedenem Ausmaß mosaikartig zusammenfügen und überlagern. Ursache des Kropfes ist wie immer die Reaktion der Schilddrüse auf die Rückkoppelung eines langer anhaltenden relativen Defizits an Schilddrüsenhormonen in der Peripherie. Dieses Hormondefizit kann entstehen durch Blockierung seiner Biosynthese durch alimentäre strumigene Faktoren in pflanzlichen Nahrungsmitteln, Milch, Trinkwasser. Diese Faktoren verschärfen einen relativen Mangel an exogenem Jod. Durch andere, noch nicht immer ganz überschaubare Mechanismen tragen Faktoren wie Überschuß an Kalzium bzw. Fluorid und Mangel an Vitamin A zur Kropfgenese dadurch bei, daß sie ebenfalls einen relativen Mangel an exogenem Jod verstärken. Alle diese exogenen Faktoren, die die Hormonbildung in der Schilddrüse mindern und jene endogenen Faktoren, die den Bedarf des Körpers an Schilddrüsenhormonen erhöhen, faßt *Eggenberger*⁵ zusammen und bezeichnet sie sehr anschaulich als Manifestationsfaktoren für den Kropf. Daß durch Zugabe von genügend Jodiden die Wirksamkeit dieser strumigenen Faktoren aber kompensiert und damit der Kropf vermieden werden kann, zeigt, daß relativer Jodmangel immer die primäre Ursache des endemischen Kropfes geblieben ist.

Auch bei ausreichender Versorgung mit Jod, also ohne exogenen Jodmangel, kann es zur Entstehung von Kropfen kommen, wenn die Schilddrüse das angebotene Jod nicht verwerten kann. Auch in diesen Fällen von sporadischem und familiärem Kropf ist das Defizit an Hormonjod die Ursache des Kropfes (vgl. S. 35/57). Für die Entstehung von Knotenkropfen oder Zysten müssen wir besondere endogene Faktoren annehmen, die in der Schilddrüse dieser Kranken liegen. Dabei kann es sich um konstitutionell besonders erhöhte Empfindlichkeit der ganzen Schilddrüse handeln, was vererbbar ist, oder auch nur um lokale pathologische Reaktion von Thyreozyten an bestimmten Stellen der Schilddrüse, wie das Rezidivieren von Kropfknoten an der gleichen topografischen Stelle erweist⁶.

Die ganze Frage des Kropfes und die verschiedene Empfindlichkeit der Schilddrüse gegenüber kropfauslösenden Faktoren gewinnt aber besondere Bedeutung durch die alte Erfahrung, daß Hyperthyreosen und andere Schilddrüsenerkrankungen sich vorzugsweise dann entwickeln, wenn die Schilddrüse vorher schon mehr oder weniger stark an Kropf erkrankt war⁷.

¹ *r. Fellenberg* (1939)

² *Straub* (1940/41)

³ *Haubold* (1936)

⁴ *Baron* (1933)

⁵ *Eggenberger* (1936)

⁶ *Zonitel* *cs* (1956)

⁷ *McCandon* (1936)

⁸ *Eggenberger* (1936)

Aus statistisch klinischen Beobachtungen ergibt sich nämlich ein gewisser Zusammenhang zwischen Struma und Hyperthyreose. Auch der Jodbasedow entwickelt sich nur bei Kropfträgern. Kropfknoten erlangen funktionelle Selbstständigkeit. Man kann daraus entnehmen, daß bei dauernder Überforderung der Thyreozyten das Regulationsystem für die Schilddrüsenaktivität sich nicht mehr richtig den Bedürfnissen des Körpers anpassen kann. Der Defekt der Regulation scheint — wie sich aus den vorstehenden Beobachtungen ergibt — in der Schilddrüse zu liegen.

Unsere heutigen Kenntnisse von der Wirkungsweise des Jods in physiologischer Dosierung dürften auch die unbegründete Angst beseitigen vor etwaigen Schädigungen durch die Jodprophylaxe des endemischen Kropfes¹.

b) Gewerbliche und arzneiliche Kropfnoxe

Neben den natürlichen Kropfnoxe in der Nahrung gibt es auch noch strumigene wirkende Stoffe unter den gewerblich und arzneilich verwendeten Substanzen. Gewerbliche Kropfnoxe sind Rhodand, Antimon, Blei und Kobalt.

Rhodand wird bei der Stahlhärtung verwendet. — Chronische Bleivergiftung führt nur selten zu Kropf mit hyperthyreotischen und in anderen Fällen atrophischen Veränderungen an der Schilddrüse. Diese Stoffe unterdrücken die Jodierung der Thyreozyten und schädigen wie viele Schwermetalle (Eisen, Nickel) die Oxydase und andere Fermente.

Unter den Arzneimitteln gibt es mehrere, von denen eine strumigene Wirkung bei längerer Darreichung bekanntgeworden ist. In manchen Fällen erreicht diese sogar die von Thiouracil wie z. B. bei Thiobarbital (5,5-Dimethyl-2-thiobarbitursäure), das als Schlafmittel und auch als antithyreoidale Substanz verwendet wird.

Bei einer zweiten Gruppe von Arzneimitteln ist die strumigene Wirksamkeit zwar sehr gering. Sie werden aber oft so lange angewandt, daß gelegentlich ihre strumigene Wirksamkeit zutage tritt. Zu diesen Stoffen gehören Butazolidin², p-Amino-salicylsäure, p-Amino-benzoesäure, Thiosemicarbazone⁴ wie Conteben, einige Sulfonamide wie Sulfaguanidin, Sulfathiazol und Sulfodiazin. Nur beim Promizol (4-Aminophenyl-2-amino-5-thiazolylsulfon) erreicht die strumigene Wirkung etwa 1/5 der von Thiouracil, bei p-Amino-benzoesäure ist sie 1/300, bei Thiosemicarbazonen weit geringer als 1/100 der von Thiouracil. Butazolidin, das etwas häufiger untersucht wurde, hemmt die Aufnahme von Spuriol³ in der Schilddrüse und auch der Grundumsatz sinkt ab⁵. Bei der antiphlogistischen Therapie mit Butazolidin ist aber seine strumigene Wirkung praktisch bedeutungslos.

Die Liste der Stoffe, die auf die Schilddrüse einwirken, wird immer länger. In den meisten Fällen handelt es sich aber nur um tierexperimentelle Untersuchungen und um Stoffe, die in der Praxis weder therapeutisch noch gewerblich in solchen Dosen verwendet werden, daß ihre strumigene Wirkung zu befürchten wäre. Für erwähnenswert halten wir darunter noch Nitrate, Chlorate, Jodate, 3-Thiohydantoin, Ergothionein, Phenothiazine, Amphenon B, Antistin, p-Hydroxy-propionphenon, Nadisan, Antabus und Stickstofflost.

¹ Eggenberger (1936)

² Grab (1952)

³ Eger (1955)

⁴ Auschinsky (1951)

Green und cs (1953)

Alein, org und cs (1956)

Dagegen wird die Bedeutung des Fluorids im Boden und Trinkwasser z. Z. noch diskutiert. Kropffreie Gegenden haben meist wenig Fluoride im Trinkwasser, bei viel Fluorid ist andererseits Kropf häufig¹. War auch bei wenig Fluorid schon Kropf aufgetreten, so fehlte auch das Jod. Das Mengenverhältnis Fluor/Jod ist wohl wichtig (vgl. S. 92)².

Haubold³ sieht in einem Mangel an Vitamin A bzw. Karotin eine wesentliche Mitursache für das Entstehen eines Kropfes und bringt Belege für diese Auffassung, die aber auch eine andere Deutung zulassen. Nachprüfung und Bestätigung stehen noch aus.

Faßt man alles zusammen, so erkennt man, daß beim Zustandekommen des endemischen Kropfes vielerlei Umstände mitbeteiligt sein können⁴, die sich — je nach der Örtlichkeit — in verschiedenem Ausmaß mosaikartig zusammenfügen und überlagern. Ursache des Kropfes ist wie immer die Reaktion der Schilddrüse auf die Puckkoppelung eines langer anhaltenden relativen Defizits an Schilddrüsenhormonen in der Peripherie. Dieses Hormondefizit kann entstehen durch Blockierung seiner Biosynthese durch alimentäre strumigene Faktoren in pflanzlichen Nahrungsmitteln: Milch, Trinkwasser. Diese Faktoren verschärfen einen relativen Mangel an exogenem Jod. Durch andere, noch nicht immer ganz überschaubare Mechanismen tragen Faktoren wie Überschuß an Kalzium bzw. Fluorid und Mangel an Vitamin A zur Kropfgene, dadurch bei, daß sie ebenfalls einen relativen Mangel an exogenem Jod verstärken. Alle diese exogenen Faktoren, die die Hormonbildung in der Schilddrüse mindern und jene endogenen Faktoren, die den Bedarf des Körpers an Schilddrüsenhormonen erhöhen, faßt Eggenberger⁵ zusammen und bezeichnet sie sehr anschaulich als Manifestationsfaktoren für den Kropf. Daß durch Zugabe von genügend Jodiden die Wirksamkeit dieser strumigen Faktoren aber kompensiert und damit der Kropf vermieden werden kann, zeigt, daß relativ ein Jodmangel immer die primäre Ursache des endemischen Kropfes geblieben ist.

Auch bei ausreichender Versorgung mit Jod, also ohne exogenen Jodmangel, kann es zur Entstehung von Kropfen kommen, wenn die Schilddrüse das angebotene Jod nicht verwerten kann. Auch in diesen Fällen von sporadischem und familiärem Kropf ist das Defizit an Hormonjod die Ursache des Kropfes (vgl. S. 35/57). Für die Entstehung von Knotenkropfen oder Zysten müssen wir besondere endogene Faktoren annehmen, die in der Schilddrüse dieser Kranken liegen. Dabei kann es sich um konstitutionell besonders erhöhte Empfindlichkeit der ganzen Schilddrüse handeln, was vererbbar ist, oder auch nur um lokale pathologische Reaktion von Thyreozyten an bestimmten Stellen der Schilddrüse, wie das Rezidivieren von Kropfknoten an der gleichen topografischen Stelle erweist⁶.

Die ganze Frage des Kropfes und die verschiedene Empfindlichkeit der Schilddrüse gegenüber kropauslösenden Faktoren gewinnt aber besondere Bedeutung durch die alte Erfahrung, daß Hyperthyreosen und andere Schilddrüsenerkrankungen sich vorzugsweise dann entwickeln, wenn die Schilddrüse vorher schon mehr oder weniger stark an Kropf erkrankt war⁷.

¹ Fellenberg (1938)

² Straub (1940/41)

³ Haubold (1936)

⁴ Bauer (1953)

⁵ Eggenberger (1936)

⁶ Zondek (1956)

⁷ McClelland (1936)

⁸ Eggenberger (1936)

als klinisch wirksam was auf seinem natürlichen Gehalt an Ergothionein (10 mg%) aus der Gruppe der Mercaptoimidazole bezogen wird. Auch strumigene Faktoren aus der Gruppe der Urochrome können im Blut eines Weidetieres natürlich vorkommen. Im Tierversuch konnte eine Wirksamkeit des Antithyreoidins zumindest in manchen Chargen erwiesen werden¹. Hierher gehören auch Präparate aus getrocknetem Rinderblut mit dem gleichen Wirkungsprinzip².

Die antithyreoidale Wirkung von Kalzium in Dosen, die den normalen Bedarf wesentlich übersteigen, wurde bereits erwähnt (s. S. 101).

Kupfer, Nickel und Eisensalze werden als Antagonisten des Thyroxins in der älteren Literatur erwähnt³, weil sie mit Thyroxin besonders feste Komplexbildungen eingehen, die dessen Wirksamkeit aufheben. Klinisch hat sich diese Behandlung nicht bewahrt⁴.

Ergotamin als sympatholytisches Mittel wurde ebenfalls früher häufig eingesetzt, als man die Zeichen des erhöhten Sympathicotonus bei den Hyperthyreosen zu erkennen gelernt hatte. Wohl wird zwar durch adrenolytische Mittel die verstärkte Intonierung beseitigt, auch der Grundumsatz sinkt um den durch Adrenalinwirkung zusätzlich erhöhten Betrag, aber die hyperthyreotische Schilddrüsenfunktion wird nicht verändert⁵.

Vitamin A wird als Arzneimittel bei Hyperthyreosen gern verwendet, und seine Wirkung hat sich klinisch oft bewahrt. Seine Anwendung gründet sich auf folgende Befunde: Nach Vitamin A-Gaben speichert die Schilddrüse wieder mehr Kolloid⁶, was man auf eine dämpfende Wirkung gegenüber dem Thyrotropin bezieht. Auch an einen direkten peripheren Antagonismus gegenüber Thyroxin in der Peripherie hat man gedacht, denn Vitamin A blockiert jene Thiolgruppen in den Mitochondrien, die auch Rezeptor für Thyroxin sein können. Außerdem drückt Vitamin A die Sensibilisierung der Peripherie für Adrenalin wieder auf eine nur normale Empfindlichkeit herunter. Durch all diese Umstände wurde man wohl erklären können, daß der durch Thyroxingaben experimentell erhöhte Grundumsatz durch Vitamin A wieder gesenkt werden kann, mindestens zum Teil⁷. Außerdem bleiben aber unter der Vitamin A-Behandlung die Glykogenvorräte in Leber und besonders im Herzen längere Zeit erhalten, was die erschwerenden Auswirkungen der Hyperthyreose wesentlich mildert. Die durch Schilddrüsenstoffe induzierte Metamorphose wird ebenfalls durch Vitamin A verzögert, und endlich kann das Vitamin A-Molekül durch seine vielen Doppelbindungen mehrere Jodatome organisch binden und so ihre physiologische Verwertung erleichtern. Einen einheitlichen Wirkungsmechanismus des Vitamin A aber aus diesen aufgezählten Wirkungen abzuleiten, ist bisher noch nicht möglich.

p-Aminobenzoessäure, ein Vitamin des B-Komplexes, hat auch im Tierversuch eine sichere antithyreoidale Wirkung (vgl. S. 46), die sich auch klinisch

¹ Grab (1936)

² Oberdisse *cs* (1932)
Hesse und *cs* (1933)

Krajer (1934)

³ Graf (1936)

de Vriescher und *cs* (1932)

⁷ Berman (1945)

Praktisch wichtiger wieder ist die Schilddrüsenwirkung von *Pesorzin* und *Thymol* Stoffen die in der Dermatologie bzw. Kosmetik häufig und oft chronisch verwendet werden. Von beiden ist die strumigene Wirkung bekannt. Sie beruht wie bei vielen anderen *Meta-oxo* Verbindungen auf ihrer Fähigkeit zur Bildung von Kupferkomplexverbindungen¹. Kupfer ist nach neueren Untersuchungen für die Aktivität der Schilddrüse notwendig.

Daß akute Vergiftungen mit *CO*, *Blei* und *Quecksilber* Erscheinungen des *Basedow* auslösen können wurde schon oben erwähnt. Dies beruht auf Reiz und Schädigung an Gehirnzentren und nicht auf direktem Angriff in der Schilddrüse.

4 Chemotherapie der Hyperthyreose mit Strukturanalogen des Thyroxins

Nachdem die Konstitution des Thyroxins durch *Harington* bekannt geworden war ist es der Kunst der Chemiker gelungen eine Reihe von Verbindungen zu synthetisieren die in ihrer Struktur Analogien zum Thyroxin aufweisen. Sie wurden pharmakologisch mehr oder weniger gründlich untersucht und dabei lassen sich 3 Wirkungstypen unter diesen Verbindungen unterscheiden:

- 1 Thyroxinanaloge Verbindungen die noch mehr oder weniger thyreomimetisch wirken obwohl ihre Struktur von Thyroxin abweicht (s. S. 38)
- 2 Thyroxinanaloge Verbindungen die in vernünftigen Dosen unwirksam sind
- 3 Thyroxinanaloge Verbindungen die dem Thyroxin gegenüber antagonistische Wirkungen haben

Verbindungen der ersten Gruppe konnten in Frage kommen wenn nur einzelne Wirkungen der Schilddrüsenhormone erwünscht sind.

Stoffe der dritten Gruppe können bei der Hyperthyreose in Betracht gezogen werden wenn man die Wirkung des fertigen Schilddrüsenhormons in der Peripherie zu blockieren trachtet wobei man das Thyroxin von seiner Haftstelle an den biochemischen Angriffspunkten verdrängt (kompetitiver Antagonismus)².

Von 31 synthetischen Thyroxinanalogen die *Barler*³ aufzählt waren 11 praktisch unwirksam gut wirksam waren nur 4. Ähnlich geprüft ist noch keines 3-Fluor-tyrosin und 3-Fluor-oxyphenyl-essigsäure wirken zum Teil durch Verdrängung zum Teil durch einen anderen Mechanismus. Daß *MTU* vorbehandelte Tiere auch auf nachfolgend gegebenes Thyroxin schlechter reagieren als unvorbehandelte beruht nicht auf einem peripheren Verdrängungsmechanismus sondern auf Hemmung von *Oxydasen*.

5 Unspezifisch antithyreoidal wirkende Mittel

Hier sind jene Stoffe zu besprechen die sich nicht in eine der früheren Gruppen einreihen lassen.

Antithyreoidin/Noebius besteht aus getrocknetem Blutserum schilddrüsenloser Hammel. Es wurde früher gern benutzt erwies sich in manchen Fällen

¹ Hettche (1954)

² Harington (1927)

³ Wooley (1946)

⁴ Barler und es (1951a und 1951b)

Gaben von Jod unterdrücken ebenfalls die Ausschüttung des Thyreotropins aber nur mittelbar da aus dem Jod erst Schilddrüsenhormon werden muß das dann unmittelbar auf die Hypophyse zurückwirkt. Bei der Inaktivierung des Thyreotropins ist dagegen das Jod sofort wirksam. Wie immer kann das Jod als Jodid, Lugolsche Lösung oder Dijodtyrosin gegeben werden.

Thyroxin trägt auch bei zur Inaktivierung des exophthalmischen Faktors (s. S. 71).

Cortison und ACTH unterdrücken die überschießende Ausschüttung von Thyreotropin aus der Adenohypophyse (s. S. 58, 113). Wegen seiner geringeren Wirkung auf den Mineralhaushalt ist für die antithyreotrope Wirkung Prednison vorteilhafter.

Die häufig günstige Wirkung von Sexualhormonen bei der Drosselung übermäßiger Thyreotropinsekretion kommt wohl über einen ähnlichen Mechanismus der Sekretionsumschaltung im Hypophysenvorderlappen zustande. Direkte Beweise für diese Deutung liegen aber noch nicht in genügender Zahl vor. Man kann für diese Zwecke sowohl natürliche wie synthetische Sexualhormone verwenden um unerwünschte Nebenwirkungen auf die Sexualsphäre zu vermeiden am zweckmäßigsten in Form des Notandron bzw. Femandron.

Da beim Basedow Thyreotropin im Serum in der Regel gar nicht vermehrt ist hat es auch wenig Zweck die gesteigerte Schilddrüsenfunktion durch antithyreotrope Mittel unterdrücken zu wollen. Beim Exophthalmus der auf dem Zusammenwirken mehrerer anderer Faktoren (vgl. S. 70) beruht sind antithyreotrope Mittel dagegen wohl angezeigt.

Im Tierversuch hat sich das 2-Amino-5-nitrothiazol als antithyreotropes Mittel erwiesen.

In den letzten Jahren wird auch immer wieder über die günstige Wirkung galenischer Präparate berichtet¹ denen antithyreotrope Wirksamkeit zukommt oder zugeschrieben wird. Unter ihnen wären zu nennen:

Lycocyn ein Preßsaft aus *Lycopus europaeus* dem Wolfsfuß aus der Familie der Labiataen. Es wirkt langsam gilt aber als völlig unschädlich.

Thyreogutt enthält Wirkstoffe aus einer Pflanzengruppe die *Lycopus virginicus* nahesteht. Es hemmt die Thyroxinwirkung auf Kaulquappen, senkt den Sauerstoffverbrauch von Meeresschweinchen nach einer mehrtägigen Latenzzeit um etwa 20% und mildert den Schreck bei Basedow der Wildkaninchen. Im Radiojodtest verminderte Thyreogutt die Jodidgier der Schilddrüse.

Wässrige Extrakte aus Steinbürste *Lithospermum officinale* inaktivieren das thyreotrope Hormon in vitro schon innerhalb von 2 Stunden. Dieser Antagonismus besteht auch in vivo wenn man thyreotropes Hormon s.c. den Extrakt aus Steinbürste i.p. einspritzt. Auch die strumigene Wirkung von Methylthiouracil kann durch solche Extrakte verhindert werden². Über die klinische Bewährung ist noch nichts bekannt³.

Über die Art der Wirkstoffe in diesen Pflanzenextrakten ist noch wenig bekannt ebenso wenig über ihren Wirkungsmechanismus. Am ehesten kommt dabei eine periphere Inaktivierung des recht empfindlichen Thyreotropins in Betracht.

¹ Pino et al. (1954)

² Fregl (1954)

³ Lobenhöfer (1951)

Kammerling (1954)

⁴ Kemper et al. (1956)

Loeser (1956)

Loeser et al. (1955) Klin. Woch. 945 (1958)

bewahrt hat^{1 2} Allerdings braucht man täglich Grammdosen deren die Kranken leicht überdrüssig werden

Auch Pantothensäure³ hat in Tierversuchen gute antithyreoidale Wirkungen gezeigt Von einer klinischen Bewährung ist noch nicht berichtet worden Auch dieser Stoff hatte den Vorzug guter Verträglichkeit

Zum Schluß seien noch einige Stoffe erwähnt durch deren Darreichung Defizite aufgefüllt werden die unter den Auswirkungen der Hyperthyreose entstanden sind Solche Defizite haben oft recht einschneidende Folgen im Intermediärstoffwechsel da dadurch das Ineingreifen biochemischer Ab- und Aufbaureaktionen gestört wird Klinisch drückt sich dies in einer Verschärfung des Krankheitsbildes aus die gelegentlich (nicht sehr glücklich) als Thyreotoxikose bezeichnet wird

Zu dieser letzteren Gruppe von Stoffen gehören z. B. die Aminosäuren Glycin⁴ Tyrosin⁵ Cystin und Methionin Im Tierversuch kann man mit diesen Stoffen thyreogen bedingte Gewichtsstürze und die belastenden Auswirkungen der Hyperthyreose mildern

Ähnlich wirksam ist Vitamin B₁₂ Bei der experimentellen Leberschädigung erwies sich nämlich die oxydative Phosphorylierung ebenso von der Energiegewinnung durch die Atmungskette entkoppelt, wie das unter der Thyroxinwirkung eintritt und diese Entkoppelung kann durch Vitamin B₁₂ offenbar auf einem biochemischen Nebenweg überwunden werden^{6 7}

Weitere Mittel die die toxischen Auswirkungen der Hyperthyreose durch unspezifische Wirkungen mildern sind im letzten Abschnitt besprochen, da sie nicht zu den eigentlichen Medikamenten gehören sondern mehr zu den Nahrungsmitteln

IV Mittel mit antithyreotroper Wirksamkeit

Solche Mittel sind erwünscht wenn Thyreotropin im Serum dauernd erhöht ist und seine Wirkung abgeschwächt werden soll Dies ist der Fall wenn sich die Schilddrüse vergrößert als Folge der strumigenen Wirkung antithyreoidaler Substanzen der thyreotropen Ophthalmopathie (S. 71) und vegetativer Regulationsstörungen⁸

Das kausal wirkende Mittel gegen diese Überschüttung mit Thyreotropin ist Thyroxin Es wirkt auf doppelte Weise Über den Reglerkreis wird die regulativ überschüssige Sekretion der Hypophyse zurückgedrängt und außerdem durch die induzierte Stoffwechselsteigerung das bereits ausgeschüttete Thyreotropin rascher inaktiviert

¹ Bermann (1945)

² Taurog und cs (1945)

³ Abelin (1946)

⁴ Oschme (1939)

⁵ Abelin (1935)

⁶ Kasbekar (1956)

⁷ Fatterpaker (1955)

⁸ Kutschera Aschbergen (1953)

rinde ist intakt geblieben aber das subjektive Gefühl der Angst und der psychischen Spannung das vom Thalamus ausgeht fällt weg Schlaflosigkeit infolge ungelöster seelischer Bedrangnis erhöhte Reflexerregbarkeit werden beseitigt Autonome Funktionen dagegen wie Herzleistung Atmung Blutdruck Darmtätigkeit werden nicht beeinflusst Da auch Körpertemperatur und Gewebstoffwechsel unverändert bleiben eignen sich diese Mittel gut zur *Beruhigung vor der Grundumsatzbestimmung* Diese Mittel bewirken keine Müdigkeit können also auch morgens gegeben werden Ihre Wirkung setzt rasch ein und hält nur einige Stunden vor da sie mit dem Harn bald wieder ausgeschieden werden Bei der Kombination mit echten Schlafmitteln dagegen verlängern sie deren Wirkungsdauer Typische Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind im Anhang S 126 aufgeführt Bei starker Übererregung des Sympathikus wie sie bei vielen Hyperthyreosen vorkommt reicht ihre Wirkung nicht aus man muß dann zu den eigentlichen sedativen Mitteln übergehen

Ihre Anwendung ist eine wertvolle Hilfe um psychische Reizbarkeit die Übererregung während der Tagesstunden und die Wetterfühligkeit zu vermindern Hierher gehören die für längere Zeit wirksamen Barbiturate¹ insbesondere das Prominal das kaum hypnotisch wirkt und als spezifisches Dämpfungsmittel für das Zwischenhirn gilt² Prominal senkt den erhöhten Blutjodgehalt³ und auch jenen Anteil des Grundumsatzes der durch die überhohte sympathische Empfindlichkeit schon durch die Basissekretion von Adrenalin bewirkt wird⁴ der thyreogen bedingte Gewebstoffwechsel bleibt dagegen unbeeinflusst Luminol und Veronal als eigentliche Schlafmittel wirken in kleinen Dosen ebenfalls auf Hirnrinde und Thalamus und sind bei dieser zurückhaltenden Dosierung häufig Bestandteile der handelsüblichen sedativen Mischpräparate Thiothyr ist eine Thiobarbitursäure die neben ihrer hypnotischen Wirkung auch noch eine antithyreoidale Wirkung wie Methylthiouracil in gewichtsgleichen Dosen hat Bei barbitursäurefreien Schlafmitteln ist die sedierende Wirkung auf den Thalamus nicht immer ebenso gut ausgeprägt wie beim Prominal Reserpin und Megaphen wirken in mäßigen Dosen ebenfalls sedativ beeinflussen aber nur die empfindlichen Bereiche des Zwischenhirns und weniger die Hirnrinde und dämpfen dabei die Ansprechbarkeit dieser Zentren auf Thyroxin⁴ Handelsübliche Präparate siehe S 126

Sympatholytisch wirkende Stoffe sind lausale Mittel bei der hyperthyreotisch erhöhten Sympathikusempfindlichkeit aller vegetativen Funktionen Sie greifen im Gegensatz zu den zentral wirkenden Barbituraten an den peripheren Empfängerstellen für die adrenergischen Impulse an Bei Kombination mit Barbituraten können ihre Dosen klein gehalten werden wie sie in den meisten sedativen Mischungen vorliegen Handelspräparate vgl S 126 Erst wenn mit dem Erfolg einer antithyreoidalen Behandlung auch die Zeichen sympathischer Übererregung zurückgehen kann die Medikation der Sedativa abgesetzt oder eingeschränkt werden

¹ Falta cs (1938)

Fen cs (1937)

Kuschl cs (1934)

Stauss cs (1934)

V Arzneimittel, die durch ihre Wirkung auf zentrales und peripheres Nervensystem die Erkrankungen der Schilddrüse beeinflussen

In Abschnitt B (s S 11 50 63) wurden die Wechselbeziehungen zwischen pathologischer Schilddrüsenfunktion und Nervensystem geschildert und dabei Hirnrinde und Zwischenhirnzentren animalisches und vegetatives System in Betracht gezogen Hier interessiert die Frage in welcher Weise und durch welche Mittel lassen sich Schilddrüsenerkrankungen vom Nervensystem her beeinflussen

Solche indirekt wirkenden Mittel mußten früher öfter und für längere Zeit verwendet werden als noch keine antithyreoidalen Mittel zur Verfügung standen die ja direkt die Hormonbildung drosseln aber ganz entbehren kann man die neural angreifenden Mittel immer noch nicht In manchen Fällen steht die Übererregung des Sympathikussystems so beherrschend im Vordergrund des Krankheitsbildes daß sie therapeutische Maßnahmen erzwingt Auch die lange Anlaufzeit bis antithyreoidale Mittel oder Radiojod bei den hyperthyreotischen Beschwerden wirksam werden macht ihre Anwendung erforderlich Bei der präoperativen Behandlung und der toxischen Krise haben solche Mittel ihren berechtigten Platz im Rahmen der übrigen Arzneibehandlung (s klinischer Abschnitt S 199 211)

Aufgabe der klinischen Funktionsdiagnostik ist es die Fälle mit echten Schilddrüsenerkrankungen abzutrennen von jenen mit vegetativer Übererregbarkeit aber physiologischer Schilddrüsenfunktion (vgl klinischer Abschnitt S 153 160) Diese letzteren Kranken mit ihren subjektiv oft sehr stark empfundenen Beschwerden stellen das Hauptkontingent für sedative Mittel

Bei der Behandlung der Hyperthyreose mit ihrem überhöhten Sympathikotonus gilt es das Zentralnervensystem zu dämpfen Schon vor der Anwendung von Medikamenten ist es daher notwendig die einfallenden Sinnesreize — Lärm grelles Licht dauernde Störungen — so weit als möglich auszuschließen Psychische Insulte wie Verdruß Ärger Sorgen werden am besten durch Milieuwechsel ausgeschaltet mit der zusätzlichen Möglichkeit den Kranken durch leichte sinnvolle Beschäftigung abzulenken Durch diese ärztlichen Maßnahmen kann die Wirkung von Arzneimitteln unterstützt werden die zu verordnenden Dosen können gering bleiben und differentere Mittel sogar entbehrlich werden

Arzneimittel mit denen man die Reaktion des Nervensystems auf äußere Reize vermindern kann üben ihre sedative Wirkung durch verschiedene Mechanismen aus die wir der Reihe nach kurz würdigen wollen um dem Arzt die Auswahl aus den vielen angebotenen Möglichkeiten zu erleichtern

Als Psychoplegika bezeichnet man Mittel die eine Art von Gelassenheit erzeugen die den Kranken über psychische und körperliche Unannehmlichkeiten hinwegkommen läßt (man nennt sie auch Ataralika weil sie sich gegen die Erregung richten) Diese Mittel erschweren die Verbindung zwischen Thalamus und Großhirnrinde die wahrnehmende und motorische Funktion der Großhirn-

Schließlich sei noch betont daß Sedativa nur verordnet werden sollten wenn ein wirklicher Bedürfnis dafür vorliegt. Allzu lang fortgesetzte Dürrebehandlung beeinträchtigt Appetit und Verdauungstätigkeit kann zu Überempfindlichkeit oder auch zur Gewöhnung führen und macht den Kranken vielleicht sogar psychisch abhängig von einem Mittel. Meist gibt man die Sedativa oral. Suppositorien haben den Vorteil daß sie den Magen nicht belasten. Die Dosis muß aber dabei höher sein als bei Tabletten. Die Wirkung setzt wegen der geringeren Resorption auch erst später ein.

VI Besondere Medikamente Arzneibehandlung der Komplikationen

Hier soll die pharmakologische Begründung gegeben werden für die Verordnung wichtiger und bewährter Medikamente aus Wirkungsgruppen die bisher noch nicht berührt wurden. Daran schließen sich noch einige pharmakologische Anmerkungen an zu Medikamenten deren Wirkung durch die bestehende Schilddrüsenerkrankung verändert wird und zu Arzneistoffen zur Behandlung besonderer Situationen.

Cortison und die ihm verwandten Wirkstoffe sind hochwirksame Hormone die nicht leichtfertig angewandt und dosiert werden dürfen. Sie werden in mehreren Funktionsbereichen wirksam und können bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt werden.

Bei der Hyperthyreose drosselt Cortison die thyreotrope Sekretion im Hypophysenvorderlappen und hemmt auf diese Weise die Auswirkungen von Thyreotropin. Dadurch wird die Jodidgier der Schilddrüse gedrosselt. Diese Hemmung der Schilddrüsenfunktion tritt auch dann noch ein wenn die Schilddrüse sich durch den thyreotrop gesteuerten Regelkreis nicht mehr beeinflussen läßt. Cortison schränkt nämlich die Hormonsynthese auch durch direkte Einwirkung auf die Thyreozyten ein¹. Als Folge dieser verminderten Schilddrüsen-tätigkeit sinkt das eiweißgebundene Jod und der gesamte Jodumsatz (KcN versionsrate) nimmt ab.

Prednison und das etwas besser wasserlösliche Prednisolon wirken ganz ebenso wie Cortison nur etwa 3mal stärker und haben den weiteren Vorzug daß sie Mineral- und Wasserhaushalt unbeeinflusst lassen.

Corticotrophin (ACTH) verspricht nur dann einen Erfolg wenn die Nebennieren noch ansprechbar sind und ihre Hormone tatsächlich bilden können.

Desoxy corticosteron acetat (DOCA) drosselt ebenfalls die Jodspeicherung in der Schilddrüse ganz erheblich und zwar wegen der jetzt vermehrten Jodidausscheidung im Harn. Die Clearancewerte für die Niere werden durch DOCA erhöht so daß jetzt der Schilddrüse einfach weniger Jodid zufließt.

¹ Forsham cs (1948)

Zingg cs (1953)

In den handelsüblichen sedativen Mischungen sind Kombinationen der vorgenannten Präparate enthalten. Solche Kombinationen mehrerer Mittel, die an verschiedenen Organsystemen angreifen, haben den Vorteil, daß sich ihre synergistischen Wirkungen addieren, die antagonistischen gegenseitig aufheben. Die Dosen der Mischungsbestandteile können also geringer sein als bei Darreichung einzeln. Die Mittel müssen im zeitlichen Ablauf ihrer Wirkung zusammen passen. Bei den handelsüblichen Präparaten sind die Einzelbestandteile in einem starren Verhältnis der Dosen miteinander gemischt, aber da die ausgewogene harmonisch wirkende Mischung gelegentlich an einen engen Dosenbereich der Einzelstoffe gebunden ist, erfordert die individuelle Rezeptur die sich den Bedürfnissen der Kranken anpaßt, Geschick und Erfahrung.

In vielen sedativen Mischungen werden sympathiko- und parasympathikolytische Mittel gemeinsam angeboten, weil sie in gewissem Sinne synergistisch wirken. Bei allzu starker Zurückdrängung der Reaktionsbereitschaft des sympathischen Systems wird ja erfahrungsgemäß auch die Gleichgewichtslage des parasympathischen Systems verschoben, und zwar oft über die erforderliche Kompensation hinausgehend. Daher ergänzen sich sympathikolytische und vagolytische Mittel oft recht gut, weil sie die Spitzenwerte der jeweiligen Erregung abschneiden. Bei der Hyperthyreose muß man mit vagolytischen Mitteln vorsichtig sein, da die Zurückdrängung der vagalen Erregbarkeit reaktiv den Sympathikotonus wieder verstärkt, der ja bei der Hyperthyreose an sich schon unerwünscht hoch ist.

Viele sedative Mischungen enthalten auch noch Extrakte aus Pflanzen, die als klinische Beruhigungsmittel beliebt sind. Ihre spezifischen Wirkstoffe sind meist unbekannt, die pharmakologische Wirkungsanalyse daher unvollständig.

Für kurz dauernde Anwendung ist die sedative Wirkung der Bromide manchmal wertvoll, die aber weit hinter der von Prominal und Luminal zurückbleibt. Der Bromidschlaf ist flach und wenig erfrischend. Abasin und Adalin enthalten zwar Brom, haben aber keine Bromidwirkung. Auf die Schilddrüsenfunktion sind Bromide ohne Einfluß. Meist gibt man die Bromide als Kalzium- oder Strontiumsalz, und dabei kommt auch noch die Wirkung dieser Kationen zutage. Sie vermindern die Durchlässigkeit von Zellmembranen und drosseln so wiederum die zentrale Übererregung des vegetativen Systems. Gaben von AT 10 erhöhen den Kalziumionengehalt im Serum gleich für mehrere Tage. Kalzium beseitigt die bekannte Wetterabhängigkeit der hyperthyreotischen Beschwerden, die bei feuchtwarmem Wetter besonders unangenehm sind.

Morphin ist als Mittel gegen die Erregung der Hyperthyreosekranken völlig ungeeignet. Es wird schlecht vertragen, setzt die Erregbarkeit des Atemzentrums zu sehr herunter, so daß die Atmung flach und oberflächlich wird, und die Sauerstoffversorgung der Gewebe Not leidet, was den Zustand der Hyperthyreosekranken subjektiv und objektiv verschlechtert.

Die Lethargie und geringe Reaktionsbereitschaft bei Hypothyreose lassen an Mittel zur Anregung von Psyche und Nervensystem denken. Es ist aber wenig sinnvoll, in diesen Fällen das Nervensystem durch Arzneimittel anregen zu wollen, da dessen Ansprechbarkeit herabgesetzt ist und vor allem auch die Fähigkeit zu Regulationen im vegetativen System bei diesen Kranken vermindert ist. Zufuhr von Schilddrüsenhormon hebt die psychische und nervöse Reaktionsbereitschaft dieser Kranken wieder bis zur Norm.

lung mit antithyreoidalen Substanzen sollten sie auch im euthyreoten Zustand noch fortbestehen so kann jetzt mit Erfolg Chinidin gegeben werden (vgl S 66)

Besondere Situationen im Verlauf von Schilddrüsenerkrankungen erfordern manchmal den Einsatz besonderer Arzneimittel

Bei manchen Hyperthyreosekranken ist die motorische und psychische Erregung so stark und bedrohlich daß die üblichen sedativen Mittel nicht ausreichen In solchen Fällen hat sich Paraldehyd bewährt als bestes Schlaf- und Beruhigungsmittel da es zuverlässig und rasch wirkt und weder Kreislauf noch Atmung noch Stoffwechsel beeinträchtigt Man gibt es am besten in verdünnter Lösung da es schlecht schmeckt und den Magen reizt oder rektal Auch zur Bekämpfung der manchmal bedrohlich werdenden Rastlosigkeit der Delirien und Psychosen hat sich Paraldehyd bewährt

Behandlung einer Hyperthyreose während der Schwangerschaft erfordert besondere ärztliche Aufmerksamkeit In solchen Fällen müssen antithyreoidale Substanzen besonders vorsichtig dosiert werden da sie auch die Plazentarschranke überschreiten und beim Fetus strömigen wirken können besonders das Perchlorat Eine Radiojodbehandlung ist in der Schwangerschaft nicht erlaubt wegen der Gefahr der Keimschädigung In der Laktationsperiode können antithyreoidale Substanzen bei der Mutter nur dann gegeben werden wenn der Säugling künstlich ernährt wird da sie in die Muttermilch übergehen

Immer wieder wird über Fälle berichtet die als Jod refraktär gelten bei denen also die Jodbehandlung der Hyperthyreose versagt Es ist schwierig im einzelnen die Gründe dafür aufzuklären (vgl S 82–87) Da man heute über die rasch und sicher wirksamen antithyreoidalen Mittel und Radiojod verfügt sollte man die Hyperthyreose nicht mehr mit Jod behandeln

Die Arzneibehandlung zur Vorbereitung auf eine Schilddrüsenresektion ist im klinischen Teil schon erörtert Hier sei noch besonders betont daß alle bei der Operation¹ angewandten Medikamente bei Hyperthyreosekranken besonders überlegt dosiert werden müssen

Viele erfahrene Chirurgen bevorzugen Lokalanästhesie^{1 2} Der übliche Zusatz von Suprarenin muß unterbleiben da die Kranken ja gegen Adrenalin besonders empfindlich sind Auch der Zusatz von Corbasil kann zu einer Schwellung der Schilddrüse führen aus nicht ganz geklärten Gründen Um das injizierte Lokal anästhetikum vor allzu raschem Abtransport zu bewahren verwendet man als Sperrsubstanz Hypophysin oder Pituitrin Andere Chirurgen bevorzugen Intubationsnarkose^{2 4} mit Lachgas oder Äther in üblicher Weise Die sogenannte potenzierte Narkose^{2 3 5} nach Vorbehandlung mit Atosil und sympatholytischen Mischungen hat sich klinisch ebenfalls bewährt⁶ sie scheint vom pharmakologischen Standpunkt aus am besten gerechtfertigt da die Sympathikolytika dabei immer indiziert sind und die kontrollierte Abkühlung die Stoffwechselbelastung für den Patienten verringert Bei jeder Operation steht ja der Körper unter forcierter Wirkung des endogenen Adrenalins und verliert dabei Glykogen

¹ Scheicher (1955)

² Kapfhamm *et al* (1956)

³ Paschold (1955)

⁴ Backsmuth (1955)

⁵ Fuchs (1955)

⁶ Haumann *et al* (1955)

Bei der Hypothyreose wird Cortison notwendig zur Substitutionstherapie weil bei ungenugender Schilddrüsenfunktion kein endokrines Organ mehr seine erforderliche Leistungsfähigkeit erreicht. Wird durch Thyroxinbehandlung der Stoffwechsel bei Myxodem gesteigert und mit der Zeit zur Norm erhöht, so muß man durch Cortisongaben verhindern, daß es zur Addisonkrise kommt. Am günstigsten ist die Kombination mit ACTH, damit die Nebennierenrindenfunktion nicht ganz einschlafte. Dies gilt für alle Formen von Myxodem, besonders aber für das hypophysäre bedingte.

Bei entzündlichen Veränderungen an der Schilddrüse (Thyreoiditis) in der Haut und in der Orbita bei progressiver Ophthalmopathie macht man von der lokalen antiphlogistischen Wirksamkeit des Cortisons und seiner Verwandten Gebrauch.

Bei der toxischen Krise wirkt Cortison substitutiv und damit zuweilen lebensrettend, da die Nebennierenrinde völlig erschöpft ist. DOCA hilft bei dem großen Flüssigkeitsverlust in diesen Fällen mit wieder Wasser zu retinieren. Wegen der bedrohlichen Lage der Kranken verwendet man am besten die wasserlöslichen (Glukosid-) Formen dieser Präparate, deren Wirkung rasch eintritt.

Ganz analog wie die Corticosteroide werden auch die Steroide der Ovarien wirksam. Östrogene (Androgene dagegen kaum) hemmen die Jodidbindung in der Schilddrüse, weil sie die thyreotrope Funktion des Vorderlappens unterdrücken¹, ähnlich wie Cortison. Progesteron vermindert die Jodidgier der Schilddrüse, weil unter seiner Wirkung zu viel Jodid durch den Harn verlorengeht. Um die Sexualhormone ungehindert anwenden zu können, muß man ihre spezifischen Sexualwirkungen entschärfen, z. B. indem man Östrogene und Androgene mischt, etwa in Form des Femandren. Um die anabolische Wirksamkeit des Testosterons beim thyroxinbehandelten Myxodem auszunutzen zu können, benutzt man zweckmäßig das nicht virilisierende Notandron = Methylandrosterdion, das daher auch bei Frauen anwendbar ist.

Bei einigen wichtigen Arzneimitteln muß bedacht werden, daß ihre Wirksamkeit bei Schilddrüsenerkrankungen verändert ist.

Strophanthin und Digitalis werden von Hypothyreosepatienten, die nicht selten auch an einer Kreislaufinsuffizienz leiden, in den üblichen Dosen schlecht vertragen, da die Sauerstoffversorgung für eine verstärkte Herzleistung noch nicht ausreicht. Man muß in solchen Fällen mit kleinen Dosen beginnen und kann sie erst steigern, wenn durch Thyroxin ein euthyreoter Zustand erreicht ist (vgl. S. 66). Bei Hyperthyreosekranken sprechen Digitalis und Strophanthin in den üblichen Dosen schlecht an, weil für die verstärkte Herzleistung die Sauerstoffversorgung nicht ausreicht. Höhere als übliche Dosen werden schlecht vertragen. Die Herzleistung bessert sich sofort mit antithyreoidaler Behandlung.

Chinidin wirkt aus den gleichen Gründen ebenfalls nur bei euthyreoten Kranken, wenn man die Flimmerarrhythmien bei Hyperthyreose behandeln will. Die Pulsunregelmäßigkeiten dabei verschwinden meist schon unter der Behand-

¹ Oberdisse et al. (1942)

lung mit antithyreoidalen Substanzen sollten sie auch im euthyreoten Zustand noch fortbestehen so kann jetzt mit Erfolg Chinidin gegeben werden (vgl. S. 66)

Besondere Situationen im Verlauf von Schilddrüsenerkrankungen erfordern manchmal den Einsatz besonderer Arzneimittel

Bei manchen Hyperthyreosekranken ist die motorische und psychische Erregung so stark und bedrohlich daß die üblichen sedativen Mittel nicht ausreichen. In solchen Fällen hat sich Paraldehyd bewährt als bestes Schlaf- und Beruhigungsmittel da es zuverlässig und rasch wirkt und weder Kreislauf noch Atmung noch Stoffwechsel beeinträchtigt. Man gibt es am besten in verdünnter Lösung da es schlecht schmeckt und den Magen reizt oder rektal. Auch zur Bekämpfung der manchmal bedrohlich werdenden Rastlosigkeit der Delirien und Psychosen hat sich Paraldehyd bewährt.

Behandlung einer Hyperthyreose während der Schwangerschaft erfordert besondere ärztliche Aufmerksamkeit. In solchen Fällen müssen antithyreoidale Substanzen besonders vorsichtig dosiert werden da sie auch die Plazentarschranke überschreiten und beim Fetus strömigen wirken können besonders das Perchlorat. Eine Radiojodbehandlung ist in der Schwangerschaft nicht erlaubt wegen der Gefahr der Keimschädigung. In der Laktationsperiode können antithyreoidale Substanzen bei der Mutter nur dann gegeben werden wenn der Säugling künstlich ernährt wird da sie in die Muttermilch übergehen.

Immer wieder wird über Fälle berichtet die als Jod refraktär gelten bei denen also die Jodbehandlung der Hyperthyreose versagt. Es ist schwierig im einzelnen die Gründe dafür aufzuklären (vgl. S. 82–87). Da man heute über die rasch und sicher wirksamen antithyreoidalen Mittel und Radiojod verfügt sollte man die Hyperthyreose nicht mehr mit Jod behandeln.

Die Arzneibehandlung zur Vorbereitung auf eine Schilddrüsenresektion ist im klinischen Teil schon erörtert. Hier sei noch besonders betont daß alle bei der Operation¹ angewandten Medikamente bei Hyperthyreosekranken besonders überlegt dosiert werden müssen.

Viele erfahrene Chirurgen bevorzugen Lokalanästhesie^{1, 2}. Der übliche Zusatz von Suprarenin muß unterbleiben da die Kranken ja gegen Adrenalin besonders empfindlich sind. Auch der Zusatz von Corbasil kann zu einer Schwellung der Schilddrüse führen aus nicht ganz geklärten Gründen. Um das injizierte Lokal anästhetikum vor allzu raschem Abtransport zu bewahren verwendet man als Sperrsubstanz Hypophysin oder Pituitrin. Andere Chirurgen bevorzugen Intubationsnarkose³ mit Lachgas oder Äther in üblicher Weise. Die sogenannte potenzierte Narkose^{2, 3, 5} nach Vorbehandlung mit Atosil und sympatholytischen Mischungen hat sich klinisch ebenfalls bewährt⁶; sie scheint vom pharmakologischen Standpunkt aus am besten gerechtfertigt da die Sympathikolytika dabei immer indiziert sind und die kontrollierte Abkühlung die Stoffwechselbelastung für den Patienten verringert. Bei jeder Operation steht ja der Körper unter forciertem Wirkung des endogenen Adrenalins und verliert dabei Glykogen

¹ Schlicher (1955)

Wachsmuth (1955)

² Kapfhammer *cs.* (1956)

Fuchs (1955)

³ Paschold (1955)

⁵ Haumann *cs.* (1955)

und viele andere Reservestoffe die für den Notfall bereit waren. Aus diesem Grund sind sympatholytische Mittel sehr angezeigt.

Zur Schmerzlinderung nach der Operation haben sich die Barbiturate bewährt, gemischt mit Pyramidon und Kodein, die die Schmerzschwelle heraufsetzen. Morphin und seine modernen Verwandten sind wegen ihrer dampfenden Wirkung auf die Atmung nicht geeignet.

Tritt nach der Operation Verschlimmerung ein, die zur postoperativen Krise führen kann, so bewahren sich hohe Dosen von Jod, die die Ausschüttung von Hormon sofort blockieren, und von Cortisol, das gegen die gleichzeitige Erschöpfung der Nebennierenrinde wirkt.

Viele klinische Beobachtungen sprechen dafür, daß die postoperative Krise einen etwas anderen Akzent trägt als die spontan auftretende toxische Krise. Sie haften sich z. B. in bestimmten Gegenden mit endemischem Kropf und ist schwerer ärztlich zu beeinflussen als die spontane Krise. In jedem Fall bewährt haben sich über die Mittel, die die vegetative Übererregung dämpfen (Sedativa, insbesondere Megaphen und Reserpin)¹ und die wasserlöslichen Nebennierenrindenpräparate, also Cortisol, Cortison und Desoxy corticosteron als Glukokortikoide¹.

VII Kombinerbarkeit von Arzneimitteln bei Schilddrüsenerkrankungen

Die folgenden etwas schematisierten Leitsätze sollen die Indikationen der Arzneimittel etwas übersichtlicher machen und damit die Entscheidung erleichtern, welche Stoffe vorteilhaft miteinander kombiniert werden können und welche Kombinationen zu widerraten sind. Einzelheiten wie etwa Dosen und Dauer der Behandlung sind im klinischen Abschnitt besprochen.

1 Die Kombination von antithyreoidalen Substanzen und Jod empfiehlt sich nur als medikamentöse Behandlung vor Operationen. Man gibt zunächst die antithyreoidale Substanz allein, bis die Grundumsatzwerte bis fast zur Norm abgefallen sind, der Hormonvorrat in der Schilddrüse sich also beinahe erschöpft hat. Erst dann gibt man Jod dazu, um die Kolloidansammlung anzuregen und die reaktiv zu starke Wirkung des Thyreotropins zu unterdrücken. Unzweckmäßig ist es dagegen, mit einer Jodbehandlung zu beginnen und nachher erst die antithyreoidale Substanz zu geben, denn deren Wirkung tritt ja jetzt erst verzögert ein, weil die Schilddrüse einen beträchtlichen Vorrat an fertigem Hormon hat, auf dessen Ausschüttung und Auswirkung die antithyreoidalen Mittel keinen Einfluß haben. Ist ein Kranker mit Jod schon anderweitig vorbehandelt, so soll man das Jod nur allmählich durch antithyreoidale Substanzen ersetzen. Man kann so jene Verschlimmerungen vermeiden, die dann zu befürchten sind, wenn die in der Schilddrüse gestapelten Hormonmengen plötzlich in den Kreislauf geworfen werden, durch Wirkung jenes Thyreotropins, das reaktiv nach den antithyreoidalen Mitteln sezerniert wird.

¹ Heater et al. (1946)

2 Nur bei der Behandlung der thyreotoxischen Krise muß man von den Leitsätzen bei 1 abweichen und zuerst besonders hohe Dosen Jod geben um die weitere Ausschüttung des Hormons sofort abzustoppen und gibt dann eine gut wirkende antithyreoidale Substanz. Ihre Anlaufzeit bis zum Wirkeintritt ist um so kurzer je mehr der Hormonvorrat der Schilddrüse erschöpft ist.

■ Behandelt man Hyperthyreose mit antithyreoidalen Substanzen so soll zur Unterdrückung ihrer strömigen Wirkung nicht gleich von Anfang an Thyroxin gegeben werden sondern erst später wenn die hypothyreotische Grenze erreicht ist und die Schilddrüse wieder empfindlicher den Impulsen des Regelkreises gehorcht.

4 Bei der Radiojodbehandlung eines Malignoms kann es zweckmäßig sein die Jodidgier der Schilddrüse zu erhöhen durch vorherige Gabe von thyreotropem Hormon. Dasselbe erreicht man durch Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen die durch Rückkoppelung die Thyreotropinausschüttung erhöhen. Eine Woche nach der Dosis Radiojod kann mit antithyreoidalen Substanzen weiter behandelt werden. Behandlung mit gewöhnlichem Jod ist kontraindiziert da damit die Jodidgier vermindert und die Verweildauer des Radiojods in der Schilddrüse verkürzt wird.

5 Sinkt bei der Radiojodbehandlung der erhöhte Grundumsatz so werden zur Bekämpfung der Hypothyreose dauernd kleine Gaben von Glandula thyroidea sicca gegeben damit die Schilddrüsenzellen nicht durch die dauernde Wirkung des reaktiv ausgeschütteten Thyreotropins zu sehr angeregt werden weil dadurch die Gefahr einer malignen Entartung der Thyrozyten erhöht werden konnte.

6 Perchlorat kann ebensowenig wie Rhodanid (= Thiocyanat) mit Jod kombiniert werden da es Jod aus der Schilddrüse verdrängt. Perchlorat wirkt daher nur schlecht wenn hyperthyreotische Kropfe mit Jod vorbehandelt sind.

7 Perchlorat kann man dagegen mit Methylmercaptoimidazol sowie den anderen Stoffen der Thioharnstoffgruppe (s. S. 94–99) kombinieren da beide Stoffgruppen verschiedene Angriffspunkte haben.

8 Antithyreoidale Mittel die zur wochenlangen Vorbehandlung vor der Radiojodtherapie der Malignome und ihrer Metastasen gegeben werden kombiniert man zweckmäßig mit 0,1 mg Thyroxin zur Verhütung der reaktiven Ausschüttung von thyreotropem Hormon.

9 Sedative Mischpräparate sympatholytische und zwischenhirndampfende Mittel lassen sich mit antithyreoidalen Substanzen gut kombinieren.

10 Thyreotropin läßt sich mit Trijodthyronin und Thyroxin schlecht kombinieren (vgl. S. 80).

VIII Allgemeine Maßnahmen bei der Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen

Von den allgemeinen Maßnahmen die zur Behandlung der Hyperthyreose gehören seien nur jene erwähnt die noch in den Bereich des Pathophysiologen und Pharmakologen gehören.

1 Die Ernährungsweise

Die Empfehlung einer besonderen Kost bei der Behandlung der Hyperthyreose ist heute nicht mehr so wichtig wie früher da sicher wirkende antithyreoidale Substanzen zur Verfügung stehen. Ein Basedowkranker dessen Grundumsatz beispielsweise um 80% erhöht ist hat wenn man den zusätzlichen Aufwand für Verdauungsarbeit geringe Muskelbetätigung und nervöse Leistungen hinzurechnet einen Gesamtverbrauch von 4000 kcal der bei starker Stoffwechselsteigerung noch auf 6000 kcal und mehr ansteigen kann. Dementsprechend hoch wäre sein Nahrungsbedarf der aber nicht gedeckt werden kann und auch nicht gedeckt zu werden braucht. Leichte Unterernährung ist sogar zweckmäßig. Der Proteinbedarf ist bei längerer Krankheitsdauer nicht nennenswert erhöht. Mit 1 g leicht verdaulichem tierischem Protein/kg Körpergewicht (Milch, Kase, mageres Fleisch) kann man die Kranken im Stickstoffgleichgewicht halten. Zugabe von Kohlenhydraten schützt die Glykogenspeicher in der Leber. Milchzucker ist dabei besonders zweckmäßig da er rasch und gut verwertet wird nicht zu süß ist und daher auf die Dauer nicht widersteht und nicht zu abnormen Gärungen und damit zu Durchfällen führt. Zu viel an Fett führt leicht zu Diarrhoe mit überschießendem Nährstoffverlust. Gekühlte Obstsaft mildern die Warmestauung und führen Mineralstoffe leicht verwertbare Kohlenhydrate sowie wasserlösliche Vitamine zu. Bei Hypothyreose sind diätetische Maßnahmen gegen die häufig bestehende Obstipation angezeigt.

2 Vitamine

Wegen des erhöhten Stoffwechsels werden bei der Hyperthyreose nicht nur vermehrt Nährstoffe verbraucht sondern auch mehr Vitamine. Wenn deren Zufuhr ungenugend ist müssen die geringen Vitaminreserven des Körpers angegriffen werden die sich rasch erschöpfen. Der Intermediärstoffwechsel wird dadurch in zunehmendem Maß auf unphysiologische Bahnen abgedrängt und unökonomisch. Daher muß man alle notwendigen Vitamine zuführen und zwar in doppelter bis dreifacher Menge des optimalen Bedarfs eines Gesunden. Diese erhöhten Vitaminmengen sollen nicht nur den laufenden Verbrauch decken sondern die bei längeren Erkrankungen verlorengegangenen Reserven wieder auffüllen. Diese absichtlich überhöhten Vitammengen können nur noch ärztlich gegeben werden am besten in Form der handelsüblichen Mischungen der wichtigsten Vitamine die man zweckmäßig über den Tag verteilt gibt. Konzentrierte Vitaminpräparate haben den Vorzug daß sie den Appetit des Kranken nicht beeinträchtigen. Ein Überschuß an Vitaminen ist in keiner Weise schädlich. Ausreichende Vitaminversorgung kann ernsthafte Komplikationen verhüten. Auf eine betonte Zufuhr von Vitaminen ist auch bei den anderen Schilddrüsenerkrankungen Gewicht zu legen. Bei den entzündlichen und bösartigen Erkrankungen ist ja ebenfalls der Bedarf an Vitaminen immer erhöht und bei dem normalen Bedarf der Hypothyreose ist die Zufuhr mit der Nahrung meist ungenugend. Von einzelnen Vitaminen wäre noch zu erwähnen:

Vitamin A (und die anderen fettlöslichen Vitamine) sollte man bei gestörter Fettverdauung in Form von Emulsionen geben, die beim Eintropfen der geeigneten Vitamin A-Lösung in Wasser entstehen. Die rasche und vollständige Resorption wird dadurch erleichtert.

Durch Zugabe von B-Vitaminen¹ kann die durch Thyroxin bedingte Gewichtsabnahme von Versuchstieren verhindert werden (s. S. 46). B-Vitamine gehören ja zu den Kofaktoren lebenswichtiger Enzyme und durch ihre Bereitstellung werden die intermediären Umsetzungen wieder in physiologische Bahnen gelenkt und dadurch ökonomischer.

Die bei der Hyperthyreose auftretende Kreatinurie sowie die Vermehrung von Brenztraubensäure im Blut kann durch hohe Dosen Thiamin verhindert werden. Durch Zugabe von Thiamin noch besser aber des ganzen B-Komplexes wird nicht nur die Verwertung der Nahrung wesentlich verbessert, sondern auch die klinisch ungern gezeichnete Appetitlosigkeit und die Achylie gehoben.

Der Bedarf an Vitamin C ist bei der Hyperthyreose noch größer als der der anderen Vitamine⁴, wie Bilanzversuche gezeigt haben.

Durch Zugabe genügender Mengen Ascorbinsäure kann die Funktion der Nebennieren, die ja bei Hyperthyreose intensiv beansprucht ist, unterstützt werden. Auch bei der Behandlung der übrigen Schilddrüsenerkrankungen haben Vitamin C-Zulagen beträchtliche Vorteile.⁵

Vitamin E nimmt eine Sonderstellung ein. Nach neueren Untersuchungen⁶ ist es sogar bei der Primärreaktion der Schilddrüsenhormone in den peripheren Rezeptorsystemen beteiligt. Dabei wird viel Vitamin E verbraucht, das bei anderen Stoffumsetzungen dann fehlt. Die erhöhte Ausscheidung von Kreatin im Harn als Ausdruck eines unökonomischen Muskelstoffwechsels bei der Hyperthyreose kann durch Vitamin E-Gaben erheblich eingeschränkt werden.⁷

Die Zufuhr von Vitaminen bietet viele Vorteile. Sie sind völlig gefahrlos und ersparen oft den Einsatz differenter wirkender Mittel.

3 Leberschutzstoffe

Die Leber ist bei der Hyperthyreose sehr belastet, da sie pro Zeiteinheit weit mehr Stoffwechselprodukte verarbeiten muß als bei Euthyreose. Lebergifte, auch schon kleinste Mengen Alkohol, wirken bei Hyperthyreose besonders stark, d. h. schon in wesentlich kleinerer Dosis als bei gesunder Schilddrüse. Man muß daher die Leber in ihrer Tätigkeit unterstützen und sie mit allen Stoffen ausrüsten, die sie zur erhöhten Stoffwechselleistung benötigt. Gereinigte Präparate aus Leber, die den Parenchymfaktor enthalten, bilden auf Grund tierexperimenteller Erfahrungen eine wirksame Unterstützung der Leberfunktion. Eine Nahrung, die reich an schwefelhaltigen Aminosäuren (Methionin und Zystin) ist, wie z. B. Milch und Milchprodukte sowie Vitamin B₁₂⁸ und gut zur Glykogenbildung verwertbare Kohlenhydrate, enthält, ergänzt die Ausrüstung zum Schutz der Leber vor Überlastung. Da alle diese Präparate protektiv⁹ Bedeutung haben, gibt man sie sinnvoll schon vorbeugend. Eine solche Leberschutzbehandlung ist nur bei der Hyperthyreose erforderlich.

4 Mineralstoffe

Bei der Hyperthyreose ist der Kalziumverlust mit Harn und Kot oft doppelt so groß wie normal. Daher kann es gelegentlich zu Osteoporose und Spontanfrakturen kommen. Durch Kalziumzulagen kann man diese negative Kalziumbilanz wieder

¹ Ershoff (1947)

² Drill et al. (1941)

³ Eitl (1938)

⁴ Hasbold (1953)

⁵ Hanle (1936)

⁶ Johnson et al. (1949)

⁷ Marthus (1955)

⁸ Comsa (1947)

⁹ Kasbeler et al. (1956)

positiv machen. Milchprodukte sind kalziumreich und haben sich bewährt. Bei Kalziumtabletten empfiehlt sich die Zugabe von Vitamin D₂ z. B. in Form von 1 bis 2 Kallvigan-Tabletten täglich, da dann das Kalzium besser resorbiert und verwertet wird. Die kleine Menge Vitamin D ist für den Kalziumstoffwechsel sehr vorteilhaft und führt bei zeitlich begrenzter Anwendung nicht zu D-Hypervitaminose. Durch die Kalziumzufuhr bessern sich Tremor, Schwitzen, Reizbarkeit und Hyperkinese. Außerdem mildert Kalkzufuhr die Gewichtsabnahme, fördert die Herzleistung und senkt auch den Grundumsatz (vgl. S. 101). Die Beschwerden an Muskeln, Gelenken und Knochen werden verringert, die Gefahr thyreoider Krisen vermindert. Die erhöhte Kalziumzufuhr sollte wochenlang fortgesetzt werden, nachdem die Hyperthyreose unter Kontrolle gebracht worden ist.

Bei Hypothyreose ist der Natriumgehalt im Blutserum ähnlich niedrig wie bei der Nebenniereninsuffizienz. Die Zugabe von Natrium muß aber in Grenzen bleiben, da die Ausscheidung von Mineralstoffen durch die Niere verzögert ist und Gefahr besteht, daß sich Ödeme entwickeln. Bei der Behandlung der Myxödeme mit Schilddrüsenhormonen treten Verluste an Natrium ein, die aber bei gleichzeitiger Dirreicherung von Nebennierenrindenhormonen meist ausbleiben. Nur in seltenen schweren Fällen muß Kochsalz in der Kost zugelegt werden. Bei der Hyperthyreose ist der Natriumgehalt im Serum normal (vgl. S. 47).

Nicht selten findet man bei Schilddrüsenerkrankten eine echte hypochrome Anämie, die durch Eisenmangel bedingt ist. Sie findet sich häufiger bei der Hypothyreose, findet man sie auch bei der Hyperthyreose, so ist dies damit zu erklären, daß die Schilddrüsenhormone bei ihrer Wirkung das System der eisenhaltigen Zellfermente besonders beanspruchen und reich verfügbare Eisenspeicher häufig fehlen. Gaben von Eisenpräparaten zur Behebung dieses latenten Eisenmangels und der Anämie sind eine wichtige ärztliche Aufgabe. Ihre Notwendigkeit ergibt sich aus dem Blutbild (s. S. 69).

5. Behandlung mit Hormonen wie Cortison und ACTH

Die durch Art und Verlauf der Krankheit gegebene dringliche Indikation zur Anwendung von Hormonen wurde schon S. 113 besprochen.

Daneben bewährt sich auch eine unterstützende Behandlung weniger schwerer Fälle mit Cortison, da bei der Hyperthyreose die Nebenniere vermehrt tätig sein muß und da die Leistungsreserve der Nebennieren immer geringer ist als normal. Man erkennt dies an der vermehrten Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Harn und an einer geringeren Reaktion der Nebennieren auf ACTH-Gaben. Wenn die Nebenniere unfähig ist, den Forderungen der überaktiven Schilddrüse zu folgen, so kommt es zu einer Nebennierenkrise. Der Bedarf an Corticoiden steigt proportional mit der Menge Schilddrüsenhormon im Körper. Kann die Nebenniere folgen, so ist die Hyperthyreose kompensiert. Wenn die Nebenniere erschöpft ist, weil die erhöhten Forderungen der Schilddrüse zu lange bestehen, so kann die Hyperthyreose dekomponiert werden¹. Nebennierenextrakte werden also mit Vorteil gegeben zur Vermeidung einer drohenden Erschöpfung der Nebennierenrinde.

¹ Jahn (1952/1955)

D Einige pharmakologische und chemische Bestimmungsmethoden in der Schilddrüsendiagnostik

Die hier aufgezählten Methoden wurden im Text mehrfach erwähnt. Ihre technische Ausführung wird hier nur angedeutet, um dem Arzt einen Begriff zu geben, wieviel Blut bzw. Harn zu einer Bestimmung nötig ist, die in großen Kliniken auch mit eingespartem Material durchgeführt werden kann. Die kurze Beschreibung des Verfahrens soll einen Begriff geben von Schwierigkeit, Zeit und Kosten der Methode. Angaben über Empfindlichkeit und Genauigkeit der Verfahren sollen die endgültige Beurteilung erleichtern.

1 Bestimmung des proteingebundenen Jods (PBJ)

Das Verfahren beruht darauf, daß man aus Vollblut noch besser aus Serum die Gesamteiweißmenge ausfällt und in dem Niederschlag nach Veraschung den Jodgehalt mit der jetzt zugänglichen Mikromethode bestimmt.¹

Man benötigt für eine Bestimmung mindestens 2 ml Serum für die erwünschte Doppelbestimmung also 4 ml. Die Mikrojodbestimmung ist so empfindlich, daß im Krankenhaus ein besonderer Raum dafür bereitstehen muß, in dem mit Jod, Silber oder Quecksilber verunreinigte Luft oder Gegenstände nicht eingeschleppt werden dürfen. (Bei keiner der beteiligten Personen darf Jodtinktur angewandt sein.) Ermittlung des Blindwertes ist zur Kontrolle jeder Bestimmung notwendig.

Das Verfahren beruht darauf, daß steigende Mengen Jodid die Reduktion von gelben Ceri Ionen durch arsenige Säure zu farblosen Ceri Ionen katalysieren.²



Diese Reaktion wird mit bekannten Konzentrationen von Jodid geeicht, man erhält eine lineare Abhängigkeit und kann dann die Jodidkonzentration in unbekannten Proben bestimmen. Die Reaktion ist sehr empfindlich, man kann 0,1 γ Jod mit einer Genauigkeit von $\pm 5\%$ ermitteln.

Die verwendeten Reagenzien müssen höchsten Reinheitsgrad haben und dürfen natürlich kein Jod enthalten. Thermostaten müssen für Temperaturkonstanz der Reaktionslösungen sorgen. Die Konzentration Cersulfat wird fotoelektrisch gemessen.

Die eigentliche Jodbestimmung besteht aus a) Veraschung, b) Destillation und c) kolorimetrischer Bestimmung des Jods in der Vorlage.

2 ml Blut, Harn oder Gewebe werden in einem offenen 250-ml Schmelkolben mit Chromschwefelsäure verascht, am besten unter elektrischer Heizung auf etwa 200°. Das entstandene Jodat wird in einer Spezialschmelzapparatur zu Jodwasserstoff oder sogar freiem Jod reduziert, in dieser Form überdestilliert und dadurch von nichtflüchtigen Begleitstoffen getrennt. Vorlage und Kuhlgeschlinge werden nachgespült und im Destillat das nun einheitlich als Jodid vorliegende Jod nach der obigen Reaktion b) bestimmt. Genane Beschreibung dieses Verfahrens bei Klein.

¹ A. L. Chaney (1940)

² Salter (1944)

³ E. B. Sandell u. Mitarb. (1937)

⁴ Klein (1932)

⁵ Barker (1948)

Ist die technische Einrichtung vorhanden und der Arbeitsgang eingeübt, so kann die Bestimmung zum Poutineverfahren werden. Über Normalwerte und Bedeutung des BEJ vgl. klinischer Abschnitt S 136.

Bei anderen Verfahren wird mit Perchlorsäure oder auch mit Ätznatron verascht und die gebildete Jodid durch Alkohol aus der Masse der Asche herausgelöst.

2 Bestimmung des butanol extrahierbaren Jods (BEJ)

Thyroxin und Trijodthyronin lösen sich leicht in n-Butylalkohol. Im Serum ist der weitaus größte Teil des Hormonjods an spezifische Proteine gebunden. Butanol löst das Hormonjod von dem Proteinträger ab. 2 ml Serum werden bis auf pH 4 mit Essigsäure angesäuert und mit etwa 10 ml Butanol gründlich geschüttelt. Der abgeschleuderte Niederschlag wird noch 2mal mit je 5 ml Butanol nachextrahiert. Die vereinten Butanolextrakte werden nun mit dem Alkalireagens nach Blau (4 n NaOH die 5° Na_2CO_3 enthält) eluiert, dann eingengt und verascht. Aus der Aschelösung wird Jod wie unter 1 überdestilliert und bestimmt. Über Normalwerte und Bedeutung des BEJ vgl. klinischer Abschnitt S 137.

3 Bestimmung von Thyreotropin in Harn und Serum

Es stehen nur biologische Verfahren zur Verfügung, sie sind um so empfindlicher, je kleiner das Festobjekt ist. Das Untersuchungsmaterial muß immer sauer gespritzt werden.*

Man kann sogar am Kranken selbst testen, indem man die Reaktion seiner Schilddrüse im Radiojodtest prüft vor und nach einer Belastung mit bekannten Mengen Thyreotropin. Je größer die Menge endogenen Thyreotropins ist, um so weniger macht die zugeführte Thyreotropin noch aus.

Von tierexperimentellen Verfahren werden verwendet:

- a) Kaulquappen einer definierten Wachstumsphase (Stasis Kaulquappen) bei denen man die Höhe der Epithelzellen in der Schilddrüse mißt¹
- b) Eintagsküken oder } in deren Schilddrüse man die Bindung von Radiojod mißt oder
- c) junge Ratten² } die Zunahme an Padiophosphor³
- d) Meerschweinenschilddrüsen bei denen man den Flächenanteil des Epithels im histologischen Schnitt mißt⁴
- e) Ausmessen der Größe von 200 Kernen der Thyreozyten bei Hühnchen die vom 1 bis 4 Lebensstag die zu prüfende Substanz sauer erhalten hatten. Vergleich mit Standardsubstanz⁵

Die Verfahren sind technisch einfach, wenn man die geeigneten Testobjekte zur Verfügung hat und genügend Leerkontrollen ansetzt. Die Empfindlichkeit bei Kaulquappen ist 0,00001 I.E. bei Radiojod und Padiophosphor 0,01 bis 0,02 I.E. und bei der Histologie etwa 1 I.E. Normalwert 0,01 I.E./10 bis 20 ml Serum.

4 Bestimmung von Thyroxin und Verwandten

Für Thyroxin und Trijodthyronin eignen sich wegen ihrer hohen spezifischen Wirksamkeit biologische Testobjekte besser als chemische Verfahren.*

Sehr einfach ist der Nachweis mit Kaulquappen, deren Wachstum durch Hunger limitiert ist (sogenannte Stasis Kaulquappen) und bei denen man nach Zufuhr des Prüfpräparates

¹ d'Angelo *et al.* (1950)

Levey *et al.* (1950)

² Tala (1952)

Tala P (1952)

³ Wschmann (1952)

⁴ Mess (1956)

⁵ Greenspan (1956)

* Bei allen pharmakologischen Bestimmungen der Wirkstoffe muß die Wirksamkeit der Untersuchungsproben verglichen werden mit der Wirksamkeit bekannter Dosen eines bekannten Präparates, das als Standard Präparat dient.

die Länge der Hinterbeine mißt. Wird das Präparat mit Mikronadeln injiziert, so lassen sich noch 0,025 μ g Thyroxin nachweisen. Gibt man das Prüfpräparat einfach ins Zuchtwasser, so muß man in Kontrollversuchen die Metamorphosewirkung durch abgestufte Dosen Thyroxin feststellen und auf diese Weise die verwendete Ladung an Kaulquappen eichen. Die Kaulquappen müssen alle aus einem Laichballen stammen.

Da Kaulquappen nicht das ganze Jahr über zur Verfügung stehen, nimmt man häufig Axolotl, die spontan nicht metamorphosieren und das ganze Jahr über zu beziehen sind. 40 Axolotleinheiten entsprechen der Wirksamkeit von 0,1 g Gland. thyroideae des Deutschen Arzneibuches.

Auswertungen am Warmbluter erfordern eine größere Zahl von Tieren. Einfach, aber wenig spezifisch, ist die Feststellung jener Dosis, die innerhalb von 6 Tagen das Körpergewicht um mindestens 10 % senkt. Etwas spezifischer ist die Bestimmung des Grundumsatzes (Sauerstoffverbrauch oder Kohlensäurebildung). Fütterung mit Standardkost und mehrwöchige Haltung der Tiere bei der Temperatur ihres thermischen Indifferenzpunktes sind für genaue Bestimmungen erforderlich. Am besten eignen sich Meerschweinchen für eine verlässliche Bestimmung; braucht man 20 bis 30 Tiere. Ratten eignen sich wenig.

Viel empfindlicher und spezifischer läßt sich Thyroxin nachweisen durch Prüfung der Adrenalinempfindlichkeit eines überlebenden Darmstückes von Meerschweinchen oder Kaninchen. Eichung des Darmpräparates mit abgestuften Dosen Adrenalin. Schon minimale Dosen von Thyroxin machen das Darmpräparat vielfach empfindlicher für Adrenalin. Die Reaktion stuft sich quantitativ gut ab (vgl. S. 49). Es gelingt schon 0,1 bis 0,3 γ Thyroxin/g Meerschweinchen zu erfassen.

Chemische Verfahren sind demgegenüber viel billiger und weniger zeitraubend als Spezialmethoden, ebenso spezifisch wie die biologischen, aber bei weitem nicht so empfindlich.

Bei der Papierchromatographie* müssen die Aminosäuren in neutraler, möglichst salzfreier Lösung vorliegen. Aus Harn und Serum müssen daher möglichst konzentrierte Butanol-extrakte angefertigt werden. Harn oder Serum (10 ml oder mehr) werden auf pH 6 eingestellt und mit der doppelten Menge Butanol mehrfach ausgeschüttelt. Der Butanolextrakt wird vorsichtig eingengt.

Zur Papierchromatographie verwendet man Whatmanpapier Nr. 1 oder das ihm genau entsprechende Papier von Schleicher und Schüll Nr. 2043b. Mgl. Der Harnextrakt wird aufgetragen 5–7 cm oberhalb der Eintauchstelle. Steigflüssigkeit besteht aus 4 Teilen n-Butanol, 5 Teilen 2-fach normal wäßrigem NH_4OH und einem Teil Dioxan. Der Luftstrom der Chromatographierkammer muß mit Ammoniak gesättigt sein, so daß die Laufstrecken > 20 cm lang werden. Nach 15 bis 20 Stunden ist das Chromatogramm entwickelt, der Streifen wird getrocknet und mit 0,25 % iger Lösung von Ninhydrin in n-Butanol die Aminosäureflecken durch Aufsprühen gefärbt.

Die R_F -Werte sind 0,5–0,57 bei Thyroxin, 0,6–0,77 bei Trijodthyronin und 0,35–0,4 bei Jodid[†]. Erfassbar sind von Thyroxin und Trijodthyronin nach 1–2 γ und nach 0,1 bis 60 γ .

Um auch jodierte Tyrosine zu erfassen und durch Farbreaktion zu charakterisieren, dient folgendes Verfahren. Fließmittel ist n-Butanol-Ammoniak-Wasser 3:3:2. Das fertige Chromatogramm wird besprüht mit 0,1 % iger Lösung von α -Nitroso- β -naphthol in Athanol, dann getrocknet, dann besprüht mit 10 % iger HNO_3 und 3 Minuten bei 100° getrocknet. Parallelfärbung mit Ninhydrin[‡].

Die R_F -Werte (Thyroxin 0,78, Diodotyrosin 0,55, Monojodotyrosin 0,45) erlauben sichere Identifizierung der Flecken. Erfassbar sind 1–2 γ .

Viel empfindlicher ist die Papierchromatographie kombiniert mit Radiojod, da Radiojod eine harte β -Strahlung aussendet. Die Radiojoddosis muß aber relativ hoch sein, da sie sich im ganzen Körper verteilt und man von Serum oder Harn nur kleine Proben entnehmen kann, in denen der Spurjodgehalt dann immer noch nachweisbar sein muß.

* Horst (1954a)

† Hunsberg *et al.* (1957 S. 912)

Horst *et al.* (1954)

‡ Dent (1947/48)

Horst *et al.* (1953a)

Acher *et al.* (1950)

Horst (1953/54b)

Durch Zellophanfolie schützt man den auf das Chromatogramm aufgepreßten Agfa Pontgenfilm vor falschllicher Schwärzung durch Staub und Reduktionsmitteln. Je stärker die Radioaktivität ist, um so kurzer kann man belichten. Durch Ausmessen mit dem Zählrohr kann man das Chromatogramm sogar quantitativ auswerten und erhält rasch Ergebnisse. Zylinderzählrohr mit kleinem Fenster oder ein Bohrlochkristall sind erforderlich.

Gewebe wie Schilddrüse und andere Exzisionsproben müssen hydrolysiert werden. Thyroxinnachweis erst im gereinigten Hydrolysat, wofür Spezialvorschriften vorliegen¹.

5 Untersuchungen mit Radiojod

Die physikalischen bzw. pharmakologischen Grundlagen sind auf S. 87 und 91 dargestellt. Diagnostische Verwendung von Radiojod ist im klinischen Teil S. 140—150 besprochen.

6 Bestimmung von Cholesterin

Bezüglich der Cholesterinbestimmung wird auf die Arbeitsvorschriften der klinischen Chemie verwiesen. Auf die eleganten Verfahren mit chromatographischer Reinigung wird hingewiesen². Sie erfordern nur 0,1 ml Vollblut. Die Titration mit einer Aufschwemmung aus Blutkörperchen ist recht spezifisch. Beide Verfahren erfordern Standardlösungen mit normalem Cholesterin.

Die Werte für Gesamtcholesterin sind beim normalen Mann 190 bis 270 mg³, bei der normalen Frau 160 bis 210 mg, bei Myxödem erhöht und bei der Hyperthyreose meist erniedrigt. Die Werte der Gesamthosphatide verhalten sich ganz ähnlich.

7 Kreatinbestimmung

Auch für die Kreatinbestimmung im Harn wird auf Arbeitsvorschriften der klinischen Chemie verwiesen⁴. Zur Bestimmung des Kreatins wird diese in saurer Lösung in Kreatinin übergeführt und als solches bestimmt. Der Wert des präformiert im Harn vorhandenen Kreatinins muß vom Gesamtkreatinin abgezogen werden. Zur Bestimmung genügen 3 bis 10 ml Harn.

¹ Cramer (1958)

² Trappe (1947)

³ Hinsberg *et al.* (1957 S. 664ff.)

Handelspräparate

In der nachstehenden Liste sind die Präparate gruppenweise geordnet nach der Art ihres pharmakologischen Wirkstoffes in alphabetischer Reihenfolge ohne Anspruch auf Vollständigkeit

Präparate aus getrockneter Schilddrüse

Clandulae thyroideae siccatae nach DAB 6 — Astrumm — Thyraden — Thyrakrin — Thyreoid dispers — Thyreoides Henning — Thyreoidin verschiedener Hersteller z B Merck Vincet usw — Thyreo Mack — Thyreoprotein — Thyreototal

Präparate mit gereinigten Wirkstoffen aus Gesamtschilddrüse

Elitran — Thyreohorm — Thyreohorma

Präparate mit den synthetischen Aminosäuren

di Thyroxin verschiedener Hersteller z B Hoffmann La Roche Schering usw — Natrium l Thyroxin (Elthrin Travenol)
Trijodthyronine verschiedener Hersteller z B Cytomel — Cynomel — Tertroxin — Thybon — Trionin

In Thybon Cytomel und Cynomel liegt nur die hochwirksame l Form des Trijodthyronins vor und nicht wie beim Thyroxin das Gemisch aus d und l Form

Im Thybon/Hoechst enthält die einzelne Tablette 20 γ Trijodthyronin hydrochlorid während die der andern Präparate 30 γ enthalten

Präparate mit thyreotropem Hormon

Actyron — Pretiron — Thyreostimulin

Präparate mit antithyreoidalen Wirkstoffen aus Blut

Thyronorman — Thyrozell — Antithyreoidin/Moebius (heute verlassen)

Präparate mit Jod zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen

Plummersche Lösung (Pharmacopoe Internationalis) 12,6 Jod enthaltend

Preglsche Lösung in Form von Presojod 0,3 Jod enthaltend

Solutio jodi Lugol offz 2,5 Jod enthaltend

Die meisten folgenden Präparate enthalten das Jod in organischer Bindung z B Agontan — Aristol — Astrumin — Dijodtyrosin — Endojodin — Itrumul — Jobramag — Joespral — Jodetten — Jodex — Jodghidino — Jodorgan — Jodurenan — Jodisan — Jod Jodkali Salbe — Jodol — Jodosanol — Joditron — Sajodin

Präparate mit Jod als bakterizide chemotherapeutische und phlogistische Mittel

Tinctura jodi offz — Dijozol — Jodoform — Jodvasogen — Jodvasoliment — Jothion — Septajod — Vioform — Yatren

Jod ist außerdem enthalten in vielen Ponggenkontrastmitteln Desinfektionsmitteln Expektorantien Mitteln gegen Atherosklerose Mitteln für Einreibungen usw

Präparate mit organisch gebundenem Fluor

Capacin — Pardnon

Präparate mit antithyreoidaler Wirksamkeit (vgl Abb 19 § 97)

Methylthiouracil verschiedener Hersteller z B Methcil — Pitufren comp — Thiocil — Thyreostat

Propylthiouracil verschiedener Hersteller z B Propycil — Thyreostat II

Andere Thioharnstoffderivate

1 Methyl 2 mercapto imidazol in verschiedenen Formen Favistan — Mercazole — Neo Mercazole — Methumazole — Tapazole

Andere antithyreoidale Wirkstoffe

Itrumil = \equiv Jod thiouracil — Thyothy — 5 5 Diäthyl \equiv thio barbitursäure — Thyrocordon = Dimethylol mercapto benzimidazol

Irenat = wäßrige Lösung eines Gemisches aus den Perchloraten von Na K Ca und anderen Kationen 1 ml enthält 245 mg Perchlorat Ion

Antithyreotrope Mittel

Lycocyn — Lathospermum officinale — Thyreogutt

Psychoplogica

Abasin — Adalin — Baldrianextrakt — Doromalettin — Megaphen — Miltan — Reserpin — Tiraupen

Sedativa — Barbiturate

Amytal Wirkt am schnellsten aber kürzesten — Luminal Wirkt am stärksten und längsten — Prominal — Thyothy — Veronal

Barbitursäurefreie

Abasin — Adalin — Calciumbromid — Doriden — Megaphen — Noludar — Persedon — Peserpin — Strontiumbromid

Sympatholytica

Dibenamin Wirkt lange anhaltend — Hydergin Ohne Wirkung auf Uterus und Gefäßmuskulatur mit verstärkter adrenolytischer Wirkung verglichen mit Ergotamin — Megaphen — Regitin — Reserpin — Tiraupen

Vagolytica

Atropin — Belladonna — Hyoscin — Hyos yamin — Proscatun — Scopolamin — Trasentin

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

- Bann H B Erkrankungen der Schilddrüse In Handb d inn Med 7 Teil I S 457 1900 — Bargmann B Schilddrüse In Mollendorfs Handb der mikrosk Anatomie des Menschen Bd 6 II Teil Springer Berlin 1939 — Barker S B Mechanism of action of the thyroid hormone Physiol Rev 31 200 (1951) — Berra T Hormone der Schilddrüse Arzneimittelforsch 7 19 133 183 (1957) — Blom P S Radioactive Iodine Studies in Thyroid Diseases Acta endocr Suppl 21 (1954)
- Eickhoff W Gestalt und Funktion der Schilddrüse im Lichte neuerer Erkenntnisse Verh Dtsch Ges inn Med Wiesbaden April 1951 5: S 74
- Fleischmann B Comparative Physiology of the thyroid and parathyroid glands C Thomas Publ Springfield/Ill USA 1951 — Florcken H Die Chirurgie der Schilddrüse W de Gruyter und Co Berlin 1951 — Fowle J Der genuine Basedow und die Hyperthyreosen und ihre Behandlung Steinkopff Darmstadt 1951
- Grab W Pharmakologie der Schilddrüsenaktivität Arch exper Path Pharmac 216 16 (1952) — Gross J und Pitt Rivers R Biochemistry of the thyroid gland Vitamins and Horm 11 159 (1953)
- Hettche H O Ätiologie Pathogenese und Prophylaxe der Struma Lehmann München 1954
- Junkmann K Die physiologische Chemie der inneren Sekretion In B Flaschenträger und E Lehnart Physiologische Chemie Bd 2 Teil b S 500ff Springer 1957
- Kühnau J Biochemie der Schilddrüse Arch exper Path Pharmac 216 4 (1952)
- Labhart A mit Beiträgen von O Hedinger A Prader und G Tondury Die Schilddrüse Klinik der inneren Sekretion Springer 1957 S 147 — Leah J B Thyroid Preparations in Kirk Othmer 1955 S 125
- McGarack T H The thyroid C V Mosby Comp St Louis 1951 — Means J H The Thyroid and its Diseases 2. Aufl J B Lippincott Philadelphia 1948
- Pitt Rivers R Mode of Action of antithyroid Compounds Physiol Rev 30 194 (1950)
- Rawson R W, Rall J E und Sonenberg M The Chemistry and Physiology of the Thyroid In G Pincus und K V Thimann The Hormones 3 433 (1955) Acad Press New York
- Salter W T Fluctuations in Body Iodine Physiol Rev 20 345 (1940) The endocrine Function of Iodine Harvard Univ Press Cambridge/Mass 1940 Chemical Development in Thyroidology Charles C Thomas Publ Springfield/Ill 1950 Chemistry and Physiology of the thyroid Hormone and The Control of the thyroid Activity In G Pincus und K V Thimann The Hormones 3 181 301 (1950) Acad Press New York
- Trotter W R und Himsenorth H P Mode of Action and clinical Uses of the Thiouracil Group of Drugs Erg inn Med N F 1 49 (1949)
- Vetter H Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen mit radioaktivem Jod Erg inn Med N F 6
- Wolstenholme G E W und Mullar E C P Regulation and Mode of Action of thyroid Hormones Bd 10 der Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology J und A Churchill Ltd London 1957

Einzelarbeiten

Abelin I Naturwiss 23 1528 (1930) — Zschr Vitaminforsch 17 143 (1946) — Acher R und Crocker C Biochim biophysica acta 9 704 (1952) — Aebi H und Abelin I Biochem Zschr 324 364 (1953) — Albert A und Keating F R J Clin Endocr 9 1406 (1949) — Albright E C Larson F C und Deiss H P J Clin Invest 31 44 (1950) — Albright E C Larson F C und Tust R H Proc Soc Exper Biol Med 86 137 (1954) — Albright E L Larson F C Tomita A und Lardy H A Endocrinology 59 257 (1956) — Alexander W D und Johnson K W W Nature 178 209 (1956) Clin Sc 15 394 (1956) — Amiragosa M G Doklady i sesojuz akad nauk Lenina N S 99 320 (1954) russisch zitiert nach Ber Physiol 176 107 (1950) — d'Angelo S A und Gordon I S Endocrinology 46 39 (1950) — Israel I van der Hogness J R Williams R H und Elgee V Endocrinology 50 337 (1954) — Abo Hansen G und Hersten K Acta endocr 8 90 (1951) — Istwood E B J Pharmacol 78 79 (1943)

Baker M V J Amer Water Works Ass 41 1 (1949) zitiert nach Hettche (zusammenfassende Darstellung) — Barker S B J Biol Chem 173 715 (1948) Physiol Rev 31 205 (1951) Proc Soc Exper Biol Med 90 109 (1950) in Wolstenholme (zusammenfassende Darstellung) 1957 S 23 — Barker S B Kiely C E jr Klitgaard H W Dirks H B jr Wang S C und Hawronel S Endocrinology 48 70 (1951) — Bauer Med Klin 1953 1846 — Berde D Zschr Vitamin und Hormonforschung 4 338 352 (1951) — Berman L Proc Soc Exper Biol Med 59 70 (1945) — Bertalanffy L Das biologische Weltbild I Die Stellung des Lebens in Natur und Wissenschaft A Francke Bern 1949 — Blaxter K L J Endocr 4 237 (1945) — Brachet J Biochemical Cytology Acad Press Inc New York 1957 — Brauer W Med Klin 1953 108 — Braunsteiner H Fellingner K und Palesch F Zschr wiss Mikrosk 62 173 (1955) — Brock V und Loren D Arzneimittelforsch 4 20 (1954) — Brown Grant A In Wolstenholme (zusammenfassende Darstellung) 1957 S 97

Chailoff J L Morton M E Reinhardt W O und Anderson E J J Biol Chem 147 707 (1943) — Chaney A L Industr a Eng Chem Anal Ed 12 179 (1940) — Chesney A H Clauson T A und Webster B Bull Johns Hopkins Hosp 43 261 (1958) — McClelland I F Munch med Wochr 1936 1002 — Compston V und Pitt Rivers P Lancet 6906 22 (1956) — Comsa J Compt rend Soc biol 140 613 614 616 (1946) 141 513 (1947) — del Conte E della Sala J und Stutz M Acta endocr 90 343 (1955) — Courrier R In Wolstenholme (zusammenfassende Darstellung) 1957 S 21 — Cramer F Papier chromatographie Verlag Chemie 1958 69ff

Deiss H P Albright E C und Larson F C Proc Soc Exper Biol Med 81 513 (1953) — Demole V Helvet physiol acta 12 C 63 (1954) Bull Schweiz Akad med Wiss 10 292 (1954a) — Dent C E Biochem J 41 240 (1947) 43 169 (1948) — Dirks H P jr Zitiert nach Barker (zusammenf Darst) — Dobyns B M Surg Gyn Obstetr 80 576 (1945) 82 290 (1946) — Dobyns B M und Steelman S L Endocrinology 52 700 (1953) — Dobyns B M und Wilson L A J Clin Endocr 14 1393 (1954) — Dodds E C und Robertson J D Lancet 1933 II 1197 — Doden W Kopf R und Specker H Arch exper Path Pharmac 213 467 (1951) — Drill V A und Overman A R Amer J Physiol 135 474 (1941)

Eger W Arch exper Path Pharmac 220 170 (1955) — Eggenberger H Helvet med acta 3 103 (1936) — Eickhoff W Schilddrüse und Basedow Thieme Stuttgart 1949 — Verh Dtsch Ges Path 1950 295 — Eickhoff W Kracht J und Horst H Verh Dtsch Ges Path 40 Tagg Dusseldorf 1956 — Eitel J Zschr Vitaminforsch 7 45 (1938) — Elgee V J und Williams R H Amer J Physiol 180 13 (1955) — van Erkelens P C Acta endocr 18 229 (1950) — Ershoff B H Arch Biochem 15 365 (1947) — Escobar del Rey F und Morreale de Escobar G Acta endocr 23 400 (1956) — Euler C zit nach Brown Grant (in Wolstenholme zusammenfassende Darstellung) 1957 S 97 (1958) — v Euler H Eukler O und Hindemith H Arch exper Path Pharmac 206 75 (1949) — v Euler C und Holmgren H J Physiol 131 120 (1956) J Physiol 131 137 (1956a) — Evans H M Simpson M E und Penchards R I Endocrinology 25 175 (1939)

Falta H und Fen O Klin Wschr 1938 148 — Fatterpaker P Marfatia U und Sreenivasan A Nature 166 16 (1955) — Fellnberg T Erg. Physiol 25 176 (1956) Zschr Lebensmittel Unters 29 26 (1938) — Fen O und Ueberall A Wien Arch inn Med 30 135 (1937) — Fiegel G Med Klin 1951 12 1 — Fischer J Med Klin 1951 39 — Foreham P H Thorn G W Prunty F T G und Hill A G J Clin Endocr 8 15 (1948) — Friedman H H und Gordon I S Endocrinology 56 135 (1955) — Fuchs Tagg d Bayer Chirurgen Vereinig Würzburg Juli 1955 zitiert nach Med Klin 1955 2000

Ganong W F Fredrickson D S und Hume D M J Clin Endocr 14 773 (1954) Endocrinology 51 355 (1955) — Gellhorn E und Fellmann I Endocrinology 29 467 (1941) — Goldberg P C Wolff J und Greep R O Endocrinology 60 34 (1955) — Goldem b ry Prensia méd argent 1930 Nr 13 Sem méd 36 717 (1935) — Godley A F und Stanbury J I J Clin Endocr 14 70 (1954) — Gorbman A J Clin Endocr 10 1177 (1950) — Gordon E S und Heming A E Endocrinology 31 353 (1944) — Gorlitz F Med Klin 193 71 — Grab H Arch exper Path Pharmac 16 313 413 (1932a) 168 15 (1932b) 16 586 (1933) Klin Wschr 1933 110 — Arch exper Path Pharmac 216 47 (1952) Med u Chem 3 201 (1936) — Green T H White H E Engelmann E P und Krupp M I Proc Soc Exper Biol Med 87 155 (1953) — Greenspan F S Kriss J P Moses L E und Lew H Endocrinology 53 767 (1956) — Greer M A J Clin Endocr 17 1959 (1952) — Griesbach H E und Purjes H D Brit J Exper Path 24 174 (1943) — Gross J Symposium in Biology Nr 7 S 102 Brookhaven Febr 1955 Upton A Y — Gross J und Pitt Rivers P Lancet 1951 766 1951 I 433 Biochem J 53 645 (1953) — Gross J Ford D F Symchowicz S und Horton J H In Wolsten holme (zusammenfassende Darstellung) 1957 S 19 — Gudernatsch J F Zbl Physiol 96 323 (1912) — Guedel Anesthese New York 1936 zitiert nach M Kochmann in Hefter s Handb exper Pharmac 2 Erg Band 1936 — Gyllenstein L und Ringert A R Acta path microbiol Scand 35 309 (1954) zitiert nach Ber Physiol 174 353

Hagen J und Schurmeyer A Med Klin 49 II 324 (1947) — Hamilton J O und Soley M H Amer J Physiol 124 667 (1938) 127 57 (1939) — Hamperl H Virchows Arch path Anat 9 1 (1934) — Hansbury E M Heslin B A Stang L O Tucker W D und Rall E J J Clin Endocr 14 130 (1954) — Hanke H Klin Wschr 1936 II 1121 — Hare E H und Haigh C P Clin Sci 14 441 (1955) — Harrington C R und Barger G Biochem J 21 169 (1927) — Harris G W Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology 8 531 (1955) — Harris G W und Woods J H In Wolstenholm (zusammenfassende Darstellung) 1957 S 3 — Hart D S Nature 174 1018 (1954) — Haubold H Münch med Wschr 1950 399 Med Klin 195 981 — Haumann W und Loser R Chirurg 6 342 (1955) — Hays E E und Steelman S L In G Pincus und A I Thimann The hormones J 210ff (1955) — Heming A E und Holtkamp D E Proc Soc Exper Biol Med 83 875 (1953) — Hert S Poberte A und Evans R D Proc Soc Exper Biol Med 35 510 (1938) — Hesse E Arch exper Path Pharmac 107 63 (1954) — Hesse E Jakob A R und Bregulla G Arch exper Path Pharmac 170 11 (1933) — Hildebrandt F Arch exper Path Pharmac 96 29 (1953) — Hinsberg A und Lang A Medizinische Chemie Urban und Schwarzenberg 1957 S 664ff 912ff — Hirsanen L und Lybeck H Acta physiol Scand 36 17 (1956) — Hoch F L und Lipmann F Proc Nat Acad Sci 40 909 (1954) — Hodenberg Freiherr Dtsch med Wschr 1911 06 — Hoffmann F Hoffmann E J und Talemik J J Physiol 101 21 (1949) — Hoffmann F Middleton S Molina A und Talemik J Acta physiol lat amer 3 118 (1953) — Holt P Stock A und Westermann E Arch exper Path Pharmac 25 323 (1956) — Horning Med Klin 1953 1165 — Horst W Klin Wschr 1952 439 Strahlentherapie 88 253 (1953) Klin Wschr 1951a 961 Strahlentherapie 94 169 (1954b) Sonderbande zur Strahlentherapie 34 150 (1955) — Horst W und Harnack G A Dtsch med Wschr 1953 6 1259 1952 — Horst W und Kuhlencorff F Dtsch med Wschr 1954 8 399 441 493 — Horst W und Roler H Klin Wschr 1953 13 — Horst W und Schumacher H H Klin Wschr 1954 361 — Housay B A Vitamins and Horm 4 188 (1946)

Ignjačeo Ž Viskulin A Stern P Musulija A und Englar M Acta endocr 23 476 (1956)

Jahn D Med Klin 1952 512 Dtsch Med J 6 624 (1955) — Jefferies McK W J Clin Endocr 9 927 (1949) — Johnson R B Hansen R G und Lardy H A Arch Biochem 19 246 (1948)

Kammerling H Med Klin 1951 819 — Kapfhammer I und Oberstiller H Zbl Chir 81 Nr 50 (1956) — Kasabkar D A Rego D I und Sreenivasan A Nature 178 989 (1956) — Kassenaar A H Lameyer L D F und Querido A Acta endocr 21 37 (1956) — Kemper F Loeser I Opit A und Schwarz G Arch internat pharmacodyn therap 103 200 (1956) — Kennedy T H Nature 150 233 (1942) — Kimble und Stieglitz (eriatrics zitiert nach Med Klin 1951 1264 — Klein E Biochem Zschr 322 389 (1952) Klin Wschr 1953 462 1953 17 1953a 921 Acta endocr 14 799 (1953) Schweiz med Wschr 81 146 (1954) Zschr Altersforsch 8 119 (1954) — Klein E und Wiedenmann U Dtsch med Wschr 1953 877 — Kleinsorg H S und Kruskemper H L Arch internat pharmacodyn therap 100 441 (1955) — Klemperer H G Biochem J 60 122 128 (1955) — Klutgaard H W Dirks H Jr Barker S B Wang S C und Haisonek S Endocrinology 43 525 (1951) — Klutgaard H M Lapner H J Barker S B und Winnick T Endocrinology 52 79 (1953) — Kracht J Jahresber d Tuberkulose Forschungsinst Borstel 1950/51 S 324 zitiert nach Med Klin 1950 830 — Kracht J und Spaethe W Virchows Arch path Anat 223 174 (1953) — Kraft A Zschr physiol Chem 250 8 (1937) — Kraye O Arch exper Path Pharmac 128 116 (1958) In P Trendelenburg Die Hormone 2 192 (1934) — Kruskemper H L und Kleinsorg H S Arch exper Path Pharmac 223 469 (1954) — Kuschinsky G Pers Mitt — Kuschle H J und Gruner H Klin Wschr 1954 563 — Kutschera Ischberger H Wien klin Wschr 54 247 (1942) Med Klin 1953 930

Lameyer L D F Kassenaar A A H und Querido A Nature 175 685 (1955) — Langford H O Endocrinology 60 390 (1957) — Leblond C P und Carriere R Endocrinology 56 261 (1955) — Leblond C P und Sue P Compt rend Soc biol 133 543 (1940) — Le Breton E und Le van Hung Compt rend Acad sc 243 1357 (1956) — Lederer J Arch internat pharmacodyn therap 81 382 (1950) — Lehniger A L Enzymes Acad Press New York 1956 S 217 — Leipert T Biochem Zschr 761 436 (1933) 210 448 (1945) — Leloup J und Lachuer F Compt rend Acad sc 211 509 (1955) — Leiter Experimentia 1951 201 — Leley H A Cheever E und Roberts S Endocrinology 53 420 (1956) — Leley H A und Solomon D H Endocrinology 60 118 (1957) — Lipmann F und Loonis H F J Biol Chem 173 807 (1948) — Litke G Arch exper Path Pharmac 183 427 436 (1953) — Jobenlofer Therap wochschr 1951 408 — Loeb O Arch exper Path Pharmac 69 108 (1912) — Loeser A Arch exper Path Pharmac 163 530 (1931) 181 27 (1936) Klin Wschr 1936 II 1001 Dtsch med Wschr 1941 615 1950 77 Acta endocr 9 293 (1955) Klin Wschr 1956 440 — Loeser A und Berner H Klin Wschr 1950 531 538 — Long D A Miles I A und Perry W L M Lancet 1951 I S 1932 — Luluy A H Boas N F und Soffer L J Proc Soc Exper Biol Med 73 137 (1950)

MacLagan V F und Reid D In Holstenholme (zusammenf Darstellung) 1957 S 190 — Mansfeld A Schweiz med Wschr 76 439 (1946) — Martius C Internat Biochemiker Kongr Brussel 1955 Med Klin 195 2093 Arztl Wschr 1955 1141 — Martius C und Hess B Arch exper Path Pharmac 216 45 (1952) Biochem Zschr 376 191 (1955) — Martius C Fieling H und St Lutou D Biochem Zschr 321 163 (1955a) — Maurer E und Duerue H Biochem Zschr 193 356 (1958) — Maure E Duerue H und Talasoff H Münch med Wschr 192 271 — May R Dtsch med Wschr 1919 374 — May P und Holl J Med Klin 1953 1802 — May W Klin Wschr 1935 30 1937 560 Pav chatr neurol Wschr 1939 142 Dtsch med Wschr 1910 1042 — Mayer Internat Kinder ärzte Kongr Kopenh Juli 1956 zitiert nach Med Klin 1956 206 — McQuillan W T Stanley P G und Triloyus I M Austral J Biol Sc 7 319 (1954) zitiert nach Ber

Physiol 1,4 138 (1955) — *Méhes J* und *Pinter St* Zschr Vitaminforsch 2 195 (1949)
 3 250 (1950) — *Mass B* Acta physiol Budapest 9 215 (1956) zitiert nach Ber Physiol
 184 247 (1956) — *Veyer A F* Proc Soc Exper Biol Med 69 111 (1946) — *Morgans
 M E* und *Trotter H E* Lancet 1954 I 749 — *Mut enbecker P* und *Ludwig W*
 Zschr physiol Chem 253 195 (1939) 61 253 (1939)

Vemeth S Schweiz med Wschr 1958 242 — *Neumann A* Untersuchungen über
 den Bau der Schilddrüse der Ratte Habilitationsschrift an der Med Fakultät der Universität
 Göttingen 1955

Oberdisse K Dtsch med Wschr 1951 506 1951 59 80 — *Oberdisse K* und *Leu H*
 Klin Wschr 1951 248 — *Oberdisse K* und *Poda E* Arch exper Path Pharmac 1,8
 255 (1935) Klin Wschr 1936 II 1094 — *Oberdisse K* und *Thaller S* Arch exper Path
 Pharmac 165 535 (1932) — *Oehme C* Biochem Zschr 302 12 (1933)

Pa choll A Zbl Chir 1955 887 — *Pharmacopoea Internationalis* II 291 (1957) Deutsche
 Ausg Wiss nach Verlagsanstalt Stuttgart — *Iino J A* Posenblatt L S und *Hudson
 C B* Proc Soc Exper Biol Med 81 201 (1954) — *Pitt Rivers P* Stanbury J B und
Rapp B J Clin Endocr 15 616 (1955) — *Pitt Rivers R* und *Thibault O* Compt rend
 Acad sc 240 665 (1955) — *Plut P* und *W Brand E* Jchr Biol 14 101 (1925) —
Plummer H S J Amer Med Ass 50 1955 (1953) — *Pochen E E* Lancet 6619/0
 41—44 (1950) — *Postl S* Endocrinology 60 53 (1957) — *Frédér R* und *Horst H*
 Strahlentherapie 58 253 (1956) — *Purves H D* und *Grubb H E* Brit J Exper
 Path 2, 10 (1946)

Rateno J Michigan Med Soc 33 350 (1934) — *Rau on R W* J Biol Chem 174
 555 (1948) — *Pecant L* Riggs D S und *Talbot V B* Endocrinology 51 565 (1955) —
Pain H Liebermeister R und *Schneider D* Klin Wschr 19 2 1636 — *Peraback J*
 Biochim biophysica acta 8 359 (1952) — *Rettig H* Med Klin 1955 1528 — *Pichter
 C P* und *Clisby K H* Proc Soc Exper Biol Med 48 684 (1941) — *Riederer J*
 Med Klin 1955 1911 — *Ringington C* Searle C E und *Lawson A* Lancet 1951 II 619
 621 — *Robbins J* Petermann M L und *Rall J E* J Biol Chem 171 403 (1955a) —
Robbins J und *Rall J E* J Clin Invest 34 1324 (1955b) — *De Robertis E* und *Voinisky
 W H* J Clin Endocr 6 235 (1946) — *Poche J* Biochim biophysica acta 6 572 (1951) —
Roche J Michel R und *Tala J* Compt rend Soc biol 148 965 1056 (1954) Biochim
 biophysica acta Amsterdam 15 500 (1954) — *Roch J* Michel R und *Wolf H* Compt
 rend Acad sc 240 751 921 (1955) — *Roche J* Michel R *Wolf H* und *Aune J* Compt
 rend Soc biol 149 884 (1955) Biochim biophysica acta Amsterdam 18 149 (1955) 19 308
 (1956) — *Roche J* Michel R *Jouan P* und *Wolf* Compt rend Acad sc 241 1880
 (1956) — *Roche J* Michel R und *Jouan P* Compt rend Soc biol 150 629 (1956) —
Roche J Michel R *Elling V* und *Vun J* Compt rend Soc biol 150 464 (1956a) —
Rose E Klin Wschr 1958 145 — *Rummel W* *Jacobi H* *Kreuter F J* und *von der Bröle
 E* Arch exper Path Pharmac 31 141 (1957)

Salter H T *Cortell R E* und *Mc Kay E B* J Pharmacol 85 310 (1955) — *Salter
 H T* und *Mc Kay E B* Endocrinology 55 350 (1944) — *Sandell E B* und *Kolthoff
 I M* Mikrochim acta 1 55 (1957) — *Schisch r* Tgg d Bayr Chirurg Vereinig Würzburg
 Juli 1955 zitiert nach Med Klin 1955 2090 — *Schenk H* Med Klin 1956 1400 —
Schmieser A In Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie Diagnostik und Therapie
 Springer 1953 — *Schneider J* Med Klin 1954 188 — *Scow R O* und *Greer M A*
 Endocrinology 56 590 (1955) — *Seel H* Med Klin 1940 380 — *Selenkow H A*
Ruera A und *Thorn G W* J Clin Endocr 1, 11 1 (1955) — *Smelser G A* Amer
 J Ophthalm 10 1189 (1937) Amer J Physiol 117 396 (1944) — *Stanbury J J*
 und *Hedge V A* J Clin Endocr 10 1411 (1950) — *Stanley P G* Biochem J 55
 581 (1956) — *Starr P* und *Leibhold Schurck R* Proc Soc Exper Biol Med 83 52
 (1953) J Amer Med Ass 155 735 (1954) — *Sterling K* *Lashof J* und *Man E B*
 J Clin Invest 33 1031 (1954) — *Straub J* 10 Tagg d Ungar Physiol Ges Budapest

1940 zitiert nach Ber Physiol 121 672 (1940) 11 Tagg d Ungar Physiol Ges I
 1941 zitiert nach Ber Physiol 126 480 (1941) — *Strauss E* und *Hiller J* Me
 1954 1073 — *Sturm A* und *Buchhol B* Arch Klin Med 161 227 (1928) — *St*
 und *Wernit W* Klin Wschr 1956 93 — *Sunier Plasemann P* Laseadow St
 Springer Berlin 1941

Tabachnick I I 4 *Parler R E* *Wagner J* und *Anthony P Z* Endocrino
 153 (1956) — *Tapley D F* J Biol Chem 222 325 (1956) — *Tapley D F* und *Cox*
 J Biol Chem 223 341 (1956) — *Tata P* Acta endocr Suppl 9 (1952) — *Tata J Ra*
 und *Rauson R H* Endocrinology 60 83 (1957) — *Taugog A* *Chaikoff I L* und *F*
 4 *L J* Biol Chem 161 53 (1945) — *Taugog A* *Harris G H* *Tong W* und *C*
I L Endocrinology 59 34 (1956) — *Taylor S J* Clin Endocr 14 1412 (1954) —
mann J Engel F L und *Long C V* Endocrinology 3 373 (1953) — *Thibault O*
 rend Soc biol 142 499 502 (1948) 144 370 (1950) In *Wolstenholme* (zusammenf
 Darstellung) 1951 S 230ff — *Trappe W* Klin Wschr 1947 651 — *Trotter*
 Lancet II, 374 1955 In *Wolstenholme* (zusammenfassende Darstellung) 1951 S 1
Trunnel J B und *Hade P* J Clin Endocr 15 107 (1955)

Lotia I F Endocrinology 25 125 605 (1940)

Lannotti A In *Wolstenholme* (zusammenfassende Darstellung) 1957 S 215 —
schier M Acta clin Belg 1 419 (1946) — *De Lusscher M* *Gerhauz J* und *Fonten*
 Presse méd 60 772 (1952)

Wachsmuth Tgg d Bayer Chir Vereinig Würzburg Juli 1955 zitiert nach Med
 1955 2090 — *Wadi W* Arch exper Path Pharmac 129 1 (1928) — *Wagner P* 27
 Dtsch Physiol Ges Graz, Sept 1955 zitiert nach Ber Physiol 180 141 (1956) —
berg P Acta endocr Suppl 23 (1955) — *Wayman E* *Pitt nberg S C* und *Mar*
 Arch Biochem Biophys 51 519 (1954) — *Weater J A* Brit Med J 1950 20 —
S C J Clin Endocr 12 1561 (1952) 13 1332 (1953) — *Werner S C* *Block R J* :
P H und *Kassenaar A A H J* Clin Endocr 1 917 (1957) — *Wespi Eggenberger*
 Erg inn Med 61 459 (1942) — *White A* und *Dougherty T F* Endocrinology 4
 (1947) — *Wichmann R* Acta endocr 11 376 (1952) Clin Sc 12 265 (1953) — *W*
R H Jaffé H und *Soloman B* Amer J Med Sc 919 1 (1950) — *Winchester*
 Endocrinology 24 697 (1939) — *Wolff J* und *Chaikoff I L* Endocrinology 4 468
 174 (1948) J Biol Chem 172 585 (1948) — *Woods P* und *Carlson L D* Endocr
 59 323 (1956) — *Woolley D W* J Biol Chem 164 11 (1946) — *Wynngaarden*
Stanbury J B und *Rappaport B* Endocrinology 52 563 (1951) — *Wynngaarden J B* 1
B M und *Ways P* Endocrinology 50 577 (1952)

Zingg H und *Ferry W F* J Clin Endocr 13 711 (1953) — *Zondel H* und *Les* :
H Lancet 6907 77 (1956) — *Zondel H* *Zondel G W* und *Les-jansky H* Acta e
 23 145 (1956)

Teil II
Klinischer Teil
VON PROF DR K OBERDISSE
(MIT 36 ABBILDUNGEN)

I Die Untersuchungsmethoden des Laboratoriums

1 Die Grundumsatzbestimmung

Unter den Laboratoriumsverfahren die der Beurteilung der Schilddrüsensfunktion dienen ist die Grundumsatzbestimmung die älteste und auch jetzt noch eine der wichtigsten Methoden. Bereits im Jahr 1893 hatte *Friedrich von Müller* auf die Diskrepanz zwischen Nahrungsaufnahme und Stoffverbrauch bei der Hyperthyreose hingewiesen. *Moritz Levy* stellte dann 1899 endgültig fest, daß die Kalorienproduktion bei der Hyperthyreose erhöht ist. So ist die Grundumsatzbestimmung ein unentbehrliches Hilfsmittel für die Beurteilung des Funktionszustandes der Schilddrüse geworden. Freilich darf man ihre Bedeutung nicht überschätzen. In jüngerer Zeit ist sie in Konkurrenz zu anderen Methoden getreten, die einen unmittelbaren Einblick in den Funktionszustand der Schilddrüse vermitteln. Der Anwendung von Radiojod und der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods im Serum muß dabei aber im Auge behalten, daß man mit der Grundumsatzbestimmung etwas anderes als mit den beiden letzterwähnten Verfahren mißt und daß im Grundumsatz die Peaktion des Gewebes auf die Schilddrüsenhormone bereits eingeschlossen ist, so daß sich die erwähnten Methoden in ihrem We en ergänzen können. hertszustände, bei denen die Ansprechbarkeit des Gewebes gegenüber den Hormonen erhöht ist, wird man deshalb nur mittels der Grundumsatzbestimmung richtig erfassen können. Auf der anderen Seite wird bei herabgesetzter Ansprechbarkeit trotz erhöhter Schilddrüsenaktivität u U ein scheinbar normaler Grundumsatz gemessen.

Weiterhin ist bei der Beurteilung des Grundumsatzes zu bedenken, daß es eine ganze Reihe von Zuständen und Erkrankungen gibt, bei denen Grundumsatz erhöhungen beobachtet werden, ohne daß die Schilddrüse beteiligt ist. So steigt der Grundumsatz im Fieber, bei Blutkrankheiten wie Leukämien und Anämien sowie bei Herzinsuffizienzen an. Auch affektive Steigerungen sind zu berücksichtigen. Auf der anderen Seite können Senkungen des Grundumsatzes durch Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen bedingt sein. Sie kommen weiterhin bei kachektischen und stark unterernährten Personen als Ausdruck eines Regulationsvorganges vor.

Die Fehlermöglichkeiten bei der Grundumsatzbestimmung sind nicht klein. In erster Linie ist eine mangelhafte Vorbereitung des Patienten, der sich nicht unter Grundumsatzbedingungen befindet, zu bedenken. Viele Patienten werden durch Mundstuck und Nasenverschluß so gestört, daß eine einwandfreie Untersuchung nicht möglich ist. Man verwendet in solchen Fällen besser eine Maske. Es gibt aber auch Kranke, die wegen anhaltender nervöser Unruhe überhaupt für die Grundumsatzbestimmung ungeeignet sind. Für sie kommt allenfalls eine langfristige Bestimmung im offenen System in Frage, wie es von *Grafe* angegeben wurde. Bei ambulanten Grundumsatzbestimmungen sollte man am besten ganz absehen und den Patienten für die vorhergehende Nacht in die Klinik aufnehmen.

Um zentralnervöse Einflüsse auszuschalten und die wahre Größe des Zellstoffwechsels zu bestimmen hatte bereits *Bornstein* im Jahre 1930 die Anwendung von Schlafmitteln vor der Grundumsatzbestimmung empfohlen. Inzwischen hat die Anwendung von Barbituraten weite Verbreitung gefunden (*Rapport Bartels Bansi*). *Rapport Curtus* und *Simcox* fanden bei einem großen Material von Gesunden und Schilddrüsenerkrankten eine vorzügliche Übereinstimmung zwischen dem Grundumsatz unter Schlafmitteleinwirkung und dem klinischen Gesamtbild, nämlich in 91% während bei der sonst üblichen Grundumsatzbestimmung die Übereinstimmung nur 67% betrug. Neuerdings haben *v. Eiff* und *Jesdinsky* den Grundumsatz im engeren Sinne, der dem Zellstoffwechsel entspricht, durch Abzug des gemessenen Kalorienbetrages für den reflektorischen Muskeltonus berechnet und so den Einfluß zentralnervöser Faktoren ausgeschaltet. Dabei ergibt sich nach *Fitting* eine bessere Übereinstimmung mit dem Radiojodtest (s. auch *P. Martini*).

An technische Mängel der Apparatur ist stets zu denken, vor allem an Undichtigkeiten. Alle diese Faktoren bewirken eine scheinbare Steigerung der Sauerstoffaufnahme, so daß der niedrigste Wert einer Serie stets der wahrscheinlichste ist. Daraus geht hervor, daß man die Hypothyreose sicherer als die Hyperthyreose mit der Grundumsatzbestimmung erfassen kann. Im allgemeinen hat ein einzelner Wert keine große Bedeutung. Man muß vielmehr die Bestimmung bis zur Konstanz der Werte wiederholen. Dann allerdings ist die Sicherheit in der Beurteilung ziemlich groß, vor allem hat die Bestimmung bei Absinken oder Anstieg im Verlauf einer Behandlung ihren besonderen hohen Wert.

Ein wesentlicher Unsicherheitsfaktor liegt in der Bestimmung des Sollwertes, für die uns nur statistische Methoden zur Verfügung stehen, während wir den individuellen Sollwert nicht kennen. Es sei denn, wir hatten vor Ausbruch der Schilddrüsenerkrankung zufällig eine Messung des Grundumsatzes vorgenommen. Liegt z. B. ein individuell niedriger Grundumsatz vor und kommt es zum Ausbruch einer Basedowschen Erkrankung, so kann man nicht damit rechnen, daß der Grundumsatz im selben Maße ansteigt wie bei einem normalen oder gar leicht erhöhten Ausgangswert. Besonders bei fetten und mageren Personen und bei Kindern ist der Unsicherheitsfaktor erheblich. Allerdings ist er bei sorgfältigem Vorgehen wohl nicht so groß wie er in neuerer Zeit immer wieder angegeben wird. So fand *Veans* in einem großen Krankengut von 1161 Fällen von Hyperthyreose nur bei 12% aller Frauen und bei 8% aller Männer einen Grundumsatz unter +20%. Wie schon erwähnt, sind fehlerhafte Werte bei der Hypothyreose viel seltener. Hier liegt fast immer eine Erniedrigung vor, normale oder gar erhöhte Werte sind eine Ausnahme.

2 Die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods

Die früher allein üblichen Bestimmungen des Gesamtjodgehaltes des Blutes haben in diagnostischer Hinsicht nie befriedigt. Die Methode teilt mit jedem Verfahren der Jodbestimmung den Nachteil, daß sie umständlich und zeitraubend ist. Ihre Treffsicherheit ist aber nicht groß genug. Zwischen dem euthyreoten

Bereich einerseits und dem hyperthyreoten und hypothyreoten Bereich anderer seits gibt es eine zu große indifferente Zwischenzone so daß sich die meisten Störungen nicht abgrenzen lassen. Demgegenüber bedeutet die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods nach dem von *Tauro*, und *Chaukoff* sowie von *Baker* entwickelten Verfahren einen gewaltigen Fortschritt. Während das anorganische Jod des Blutes im wesentlichen von der äußeren Zufuhr und der Dejodierung abhängig ist und mit der Hormonproduktion kaum in Zusammenhang steht, stellt das eiweißgebundene Jod die Konzentration des eigentlichen Hormonjods im Blut und somit einen getreuen Maßstab für die Funktion der Schilddrüse dar. Allgemein hat sich bei den Verfahren mit saurem oder alkalischem Aufschluß mit oder ohne Destillation die Verwendung der Cer-Arsen-Reaktion für die Schlußbestimmung durchgesetzt. Sie bietet immer noch erhebliche technische Schwierigkeiten, doch kann eine geübte Laborantin bis zu 20 Analysen am Tag durchführen. Auch benötigt man nur 1–2 ccm Plasma. Eine brauchbare Modifikation stammt von *E. Klein*. Bisher werden diese Methoden in Deutschland relativ selten durchgeführt. Im Ausland, besonders in den USA, sind sie aber schon zu einem Standardverfahren geworden, mit dem man routinemäßig nach Funktionsstörungen der Schilddrüse fahndet.

Tabelle 1

Die normale Zusammensetzung des Blutjods
nach *E. Klein*, Schweiz. med. Wochschr. 34: 146 (1954)

Gesamtblutjod 40–100 γ

| Jodid in den Erythrozyten | Plasmatotaljod 40—100 μ | | | | |
|--|---|--|---|--|---|
| 0—0,5 μ | Anorgan Jod 0,5—1,0 μ | Freies organisches Jod (Dijodtyrosin ?) 0—0,5 μ | Eiweißgebundenes Plasmajod (sog PBI) = Hormonjod 40—80 μ | | |
| | | | <table><tr><td>Thyroxinjod und Trijodthyroninjod (sog BEI) 30—60 μ</td><td>Nicht Thyroxinjod (eiweißgebundenes Dijodtyrosin und unbekannte organ Jodverbindungen Hormonmataboliten ?) 0,5—3,0 μ</td></tr></table> | Thyroxinjod und Trijodthyroninjod (sog BEI) 30—60 μ | Nicht Thyroxinjod (eiweißgebundenes Dijodtyrosin und unbekannte organ Jodverbindungen Hormonmataboliten ?) 0,5—3,0 μ |
| Thyroxinjod und Trijodthyroninjod (sog BEI) 30—60 μ | Nicht Thyroxinjod (eiweißgebundenes Dijodtyrosin und unbekannte organ Jodverbindungen Hormonmataboliten ?) 0,5—3,0 μ | | | | |

PBI = protein bound iodine

BEI = butanol extractable iodine

Über die normale Zusammensetzung des Blutjods orientiert die Tabelle 1 nach *E. Klein*. Das eiweißgebundene Jod im Serum (das sogenannte PBI = protein bound iodine) enthält nicht nur die eigentlichen Schilddrüsenhormone, sondern auch an Eiweiß gebundenes Dijodtyrosin sowie andere jodhaltige Substanzen, die wahrscheinlich dem Hormonabbau entstammen. Die eigentlichen Schilddrüsenhormone, d. h. das Thyroxin und das Trijodthyronin, sind im Butanolextrakt enthalten und werden als BEI (= butanol extractable iodine) bezeichnet. Die

Normalwerte für das PBI sind 4 bis 8 Gamma% sie streuen ein wenig nach oben und unten und zwar so daß sich ein kleiner Prozentsatz zwischen 3 und 4 $\gamma\%$ und ein ebenfalls kleiner Prozentsatz zwischen 8 und 10 $\gamma\%$ findet. Der Mittelwert liegt bei 6,2 $\gamma\%$. Demgegenüber zeigt das BEI keine so große Schwankungsbreite. Es bewegt sich zwischen 2 und 7 $\gamma\%$ mit einem Mittelwert von 5,1 $\gamma\%$. Die Streuungsbreite der Normalwerte geht aus der Abb. 1 hervor.

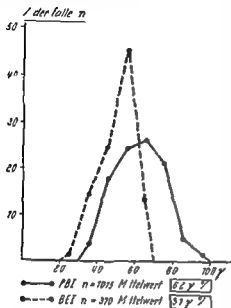


Abb. 1

Die Normalwerte des Hormonjods im Blut
(nach E. Klein, Hab. Arbeit, Düsseldorf 1947)

die Werte bei der Hyperthyreose nicht so zuverlässig wie man auf Grund der Angaben amerikanischer Autoren annehmen sollte. Für eine Hyperthyreose spricht

1. Erhöhung des eiweißgebundenen Jods über 8 γ
2. stärkere Spontanschwankungen der Nuchternwerte: dies soll auf eine noch nicht fixierte Störung im Jodstoffwechsel hinweisen
3. eine relative Zunahme des Thyroxinjods oder des eiweißgebundenen Jods in der Albuminphase
4. eine Erhöhung des BEI auf mehr als 6 γ auch bei noch normalem PBI

Bezüglich der Hypothyreosen herrscht allgemein Übereinstimmung darüber, daß die Methode Außerordentliches leistet. Hier findet man eine vorzügliche Parallelität zum klinischen Bild. Ergeben sich Werte unter 3 $\gamma\%$, so ist schon mit großer Wahrscheinlichkeit mit einer Hypothyreose zu rechnen. Bei ausgesprochenen Hypothyreosen oder gar Athyreosen liegen die Werte aber zwischen 0 und 1 $\gamma\%$. Die Werte zeichnen sich bei ein und demselben Menschen durch eine bemerkenswerte Konstanz aus. Schwankungen lassen wie erwähnt an Überfunktionszustände der Schilddrüse denken. Alter und Geschlecht haben wenig

Beim Normalen sind bis zu 68% des eiweißgebundenen Jods bei der Neutralsalzfällung in der fein dispersen Albuminphase enthalten. Bei der Hyperthyreose kann dieser Anteil über 80% ausmachen. Verwendet man die elektrophoretische Untersuchung, so findet sich die Hauptmenge des Thyroxins bei den ebenfalls niedermolekularen α -Globulinen in der sogenannten Inter- α -Fraktion.

Liegen die Werte über 8 $\gamma\%$, so ist eine Hyperthyreose wahrscheinlich. Handelt es sich um eine vollentwickelte Hyperthyreose, so muß man mit Werten zwischen 10 und 16 $\gamma\%$ rechnen. Es kommen jedoch auch Werte von über 25 $\gamma\%$ vor. Bei 208 Fällen von Hyperthyreose fand Starr einen Mittelwert von 12,3 $\gamma\%$. Nach Klein sind

Einfluß Die früher festgestellte Gesamtjodzunahme im Serum des alternden Menschen beruht auf einem Anstieg der anorganischen Fraktion während das eigentliche Hormonjod unverändert bleibt (s. S. 245). Nur bei Neugeborenen und in den ersten Wochen des Lebens liegen die Werte hoch, etwa zwischen 10 und 12 $\gamma\%$. Einige Wochen später sinken sie aber bereits in den Normalbereich ab.

Da die nachzuweisenden Jodmengen sehr klein sind, sind die Fehlermöglichkeiten entsprechend groß. Verunreinigungen des Laboratoriums oder der Geräte mit Jodspuren und Joddämpfen müssen peinlichst vermieden werden. Erhebliche Täuschungsmöglichkeiten können durch vorherige Gaben von anorganischem Jod etwa in Form von Lugol'scher Lösung hervorgerufen werden. Sie erhöhen den Gesamtjodgehalt des Blutes, betreffen aber vorwiegend den anorganischen Teil und lassen sich vom organischen abtrennen. Werden dagegen vor der Untersuchung röntgenologische Kontrastdarstellungen mit organischen Jodverbindungen vorgenommen, so kann dies zu beträchtlichen Fehlern bei der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods führen. Die organische Jodfraktion kann nach einer solchen Pyelo- oder Cholezystographie für Monate auf hohe Werte ansteigen. Durch Bestimmung der eigentlichen Hormonphase im Butanolextrakt lassen sich aber in einem wie im anderen Fall die Werte der Schilddrüsenhormone (sogenanntes BEI) feststellen. Eine gute Anamnese erspart aber unter Umständen Mühe und Zeit. Zu beachten ist weiterhin, daß die Applikation von Schilddrüsensubstanz oder Thyroxin beim Schilddrüsengesunden verständlicherweise zu einer Erhöhung des eiweißgebundenen Jods führen kann, ohne daß eine primäre Hyperthyreose vorliegt (sogenannte Hyperthyreosis fictitia). Natürlich findet man auch bei der Substitutionsbehandlung der Hypothyreotiker eine Erhöhung der Werte, an denen man den Erfolg der Therapie ablesen kann. Kommt es etwa bei einer Nephrose oder Pseudonephrose zu großen Eiweißverlusten im Urin, so kann ein Teil der eiweißgebundenen Schilddrüsenhormone im Urin ausgeschieden werden, wodurch die Werte des eiweißgebundenen Jods im Serum absinken. Vorherige Gaben von Quecksilberverbindungen können ebenfalls zu Fehlern führen, da sich eine Jodkomplexverbindung bilden kann, wodurch abnorm niedrige Blutjodwerte vorgetauscht werden können.

Wenn man aber diese Fehlermöglichkeiten berücksichtigt, ist die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods eine Methode von hohem diagnostischem Wert, wahrscheinlich diejenige, die neben der Messung des intrathyreoidalen Jodumsatzes die Funktion der Schilddrüse am besten widerspiegelt. Freilich ist dabei zu bedenken, daß die Höhe des BEI ähnlich wie der Blutzucker Ausdruck eines Fließgleichgewichts ist. Geschwindigkeit der intrathyreoidalen Hormonbildung und des Verbrauches und der Zerstörung im Körpergewebe bestimmen ihr Ausmaß. Sowohl bei der Hyper- wie bei der Hypothyreose kann man mit rund 90% Treffsicherheit rechnen. Die Methode ist somit der Grundumsatzbestimmung deutlich überlegen. Ganz besonders gute Dienste leistet sie, besonders als Bestimmung des BEI, bei der Erfassung von Über- und Unterfunktionszuständen der Schilddrüse, die gerade eben an der Grenze der Norm liegen. Oft läßt sich mit dieser Methode feststellen, daß bei Krankheitsbildern, die man zunächst als vegetativ nervös gedeutet hatte, doch noch ein hyper- oder hypothyreoter Anteil vorhanden

Normalwerte für das PBI sind 4 bis 8 Gamma% sie streuen ein wenig nach oben und unten und zwar so daß sich ein kleiner Prozentsatz zwischen 3 und 4 % und ein ebenfalls kleiner Prozentsatz zwischen 8 und 10 % findet. Der Mittelwert liegt bei 6,2 %. Demgegenüber zeigt das BEI keine so große Schwankungsbreite. Es bewegt sich zwischen 2 und 7 % mit einem Mittelwert von 5,1 %. Die Streubreite der Normalwerte geht aus der Abb. 1 hervor.

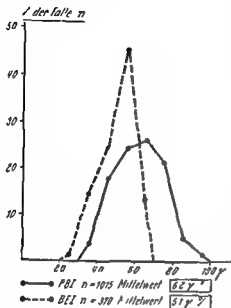


Abb. 1

Die Normalwerte des Hormonjods im Blut
(nach E. Klein, Hab. Arbeit, Düsseldorf 1937)

die Werte bei der Hyperthyreose nicht so zuverlässig wie man auf Grund der Angaben amerikanischer Autoren annehmen sollte. Für eine Hyperthyreose spricht

1. Erhöhung des eiweißgebundenen Jods über 8 %
2. stärkere Spontan schwankungen der Achnernwerte dies soll auf eine noch nicht fixierte Störung im Jodstoffwechsel hinweisen
3. eine relative Zunahme des Thyroxinjods oder des eiweißgebundenen Jods in der Albuminphase
4. eine Erhöhung des BFI auf mehr als 6 % auch bei noch normalem PBI

Bezüglich der Hypothyreosen herrscht allgemein Übereinstimmung darüber daß die Methode Außerordentliches leistet. Hier findet man eine vorzügliche Parallelität zum klinischen Bild. Ergeben sich Werte unter 3 % so ist schon mit großer Wahrscheinlichkeit mit einer Hypothyreose zu rechnen. Bei ausgesprochenen Hypothyreosen oder gar Athyreosen liegen die Werte aber zwischen 0 und 1 %. Die Werte zeichnen sich bei ein und demselben Menschen durch eine bemerkenswerte Konstanz aus. Schwankungen lassen wie erwähnt an Überfunktionszustände der Schilddrüse denken. Alter und Geschlecht haben wenig

Beim Normalen sind bis zu 68% des eiweißgebundenen Jods bei der Neutralsalzfällung in der fein dispersen Albuminphase enthalten. Bei der Hyperthyreose kann dieser Anteil über 80% ausmachen. Verwendet man die elektrophoretische Untersuchung so findet sich die Hauptmenge des Thyroxins bei den ebenfalls niedermolekularen α Globulinen in der sogenannten Inter α Fraktion.

Liegen die Werte über 8 % so ist eine Hyperthyreose wahrscheinlich. Handelt es sich um eine vollentwickelte Hyperthyreose so muß man mit Werten zwischen 10 und 16 % rechnen. Es kommen jedoch auch Werte von über 25 % vor. Bei 208 Fällen von Hyperthyreose fand Starr einen Mittelwert von 12,3 %.

Nach Klein sind

euthyreote hyperplastische Struma) sondern bei anderen die erhöhte und beschleunigte Abgabe des Hormonjods in das Blut. So findet man bei euthyreoten Personen nach 48 Stunden nur noch etwa 0,1% des zugeführten I-131 im Later Plasma während bei den Hyperthyrotikern wesentlich höhere Werte, nämlich 0,4% und darüber nachzuweisen sind (Abb. 2). Das Radiojod ist jetzt fast ganz organischer

a) Normale Schilddrüsenfunktion

Gerh. K. 3. Jahre Nr. 10949/56 Anamnese: Stationäre Aufnahme zur Einstellung eines leichten Diabetes mellitus. Befund: Größe 1,5 m, Gewicht 72 kg, keine Augensymptome. Keine Vergrößerung der Schilddrüse. Herz o. B. Normtyp des EKG. Pulsfrequenz 68/min. IP 125/80. Grundumsatz +53. Serumcholesterin 130 mg. PBI 65 γ.

b) Hyperthyreose

Herta S. 41 Jahre Nr. 11063/56 Anamnese: Seit 4 Jahren Unruhe, Schwitzen, Gewichtsabnahme, Diarrhöen und Haarausfall. Seit 4 Monaten Halsschwellung, Hervortreten der Augen. Herzjagen. Befund: Größe 1,70 m, Gewicht 60,5 kg, Protrusio bulbi (rechts 20,5 mm, links 21,0 mm n. Hertel). Graefe-Moebius-Stellwag pos., diffus vergrößerte Schilddrüse. Pulsfrequenz 104/min. IP 150/80. Grundumsatz +81. unter Luminal +4. Serumcholesterin 90 mg. PBI 115 γ.

c) Primäres Myxödem

Auguste J. 5. Jahre Nr. 12159/56 Anamnese: Seit 10 Jahren Amenorrhoe. Seit 2 Jahren allgemeine Verlangsamung, halbeüberempfindlichkeit, trockene Haut, Haarausfall, Obstipation. Befund: Größe 1,50 m, Gewicht 86 kg, teigige Schwellung des Gesichts mit braungelber Verfärbung der Augenpartien, schütteres Kopfhaar. Herz nach rechts und links verbreitert. Niedervoltage im EKG. Pulsfrequenz 60/min. PR 100/70. Grundumsatz -20%. neg. TSH-Test. Serumcholesterin 115 mg. PBI 3 γ.

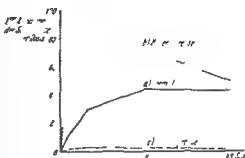


Abb. 2

Radiojodstoffwechsel bei normaler Schilddrüsenfunktion (a), Hyperthyreose (b) und primärer Hypothyreose (c)

Natur d. h. es handelt sich um das von der Schilddrüse aufgenommene und wieder als Hormon ins Blut abgegebene Jod. Dementsprechend nehmen die Radiojod-speicher der Schilddrüse bei der Hyperthyreose zu diesem Zeitpunkt schon wieder ab, während sie beim Euthyreoten noch unverändert hoch sind. Für klinische Zwecke ist es deshalb wichtig, beide Phasen nacheinander zu bestimmen. Dies ist um so bedeutungsvoller, als sie keineswegs parallel verlaufen.

a) Die Jodidphase

Nach Einführung des Radiojodverfahrens führte man zuerst den Urinausscheidungstest durch, der darauf beruht, daß die Radiojodausscheidung bei

ist. Auf der anderen Seite lassen sich Krankheiten mit erhöhtem oder erniedrigtem Grundumsatz bei denen die Schilddrüsenfunktion aber nicht verändert ist (extrathyreoidaler Hyper und Hypometabolismus) vorzüglich abgrenzen (s. S. 240). Bei einer herabgesetzten Sensibilität der Peripherie gegenüber den Schilddrüsenhormonen kann es zu scheinbaren Erhöhungen kommen. Das Körpergewebe braucht in solchen Fällen mehr Hormon als im Normalfalle um seinen Bedarf zu decken. Die Produktion der Schilddrüsenhormone ist dabei erhöht. Auf der anderen Seite kann es bei einer gesteigerten Ansprechbarkeit des peripheren Gewebes zu einer Herabsetzung der Werte des eiweißgebundenen Jods gegenüber der Norm kommen. Dieses hat dann die umgekehrten Gründe. In diesen seltenen Fällen müssen Grundumsatz (der ja u. a. die Gesamtreaktion der Peripherie auf das Schilddrüsenhormon darstellt) und klinisches Bild die Diagnose sichern.

3 Die diagnostische Verwendung des radioaktiven Jods

Sehr bald nachdem das radioaktive Jod verfügbar wurde ist es von *Hert Roberts* und *Evans* (1938) und ein Jahr später von *Hamilton* und *Soley* (1939) in das Studium physiologischer und pathophysiologischer Vorgänge der Schilddrüse eingeführt worden. Nach einigen Versuchen mit anderen Jodisotopen ging man zur Verwendung des J^{131} über das die besonders günstige Halbwertszeit von 8 Tagen besitzt. Obgleich es β und γ Strahlen emittiert kommen für die Diagnostik nur die durchdringenden γ Strahlen in Betracht. Die für diagnostische Zwecke verwendeten Mengen werden in Mikrocurie angegeben (μC) therapeutische Dosen gewöhnlich als 1000fache Menge in Millicurie (mC) (s. Pharmakologischer Abschnitt S. 88). Führt man dem Organismus Radiojod als Jodid zu so stellt sich bald ein Gleichgewichtszustand zwischen dem Radiojod des Gewebes und dem des Blutes ein.

Bei der Hyperthyreose bei der der Jodsog der Schilddrüse erhöht ist verläuft sich das Verhältnis zugunsten der Schilddrüse d. h. es wird von der Schilddrüse mehr Jodid aufgenommen und dementsprechend weniger Jodid durch die Nieren ausgeschieden. Diese erhöhte Aufnahme wird einmal durch die verstärkte Durchblutung der Schilddrüse zweitens durch die Vermehrung ihres Parenchyms und drittens aber auch durch die für die hyperthyreotische Zelle charakteristische Fähigkeit das Jod in erhöhtem Maße an sich zu ziehen ermöglicht. Diese Phase des Jodstoffwechsels die auch als inorganische oder Jodidphase bezeichnet wird bemißt sich nach Stunden. Nach Ablauf eines Tages ist fast das gesamte zugeführte Jodid teils durch die Niere teils durch die Schilddrüse aus dem Blut entfernt. In der Schilddrüse verweilt es aber noch lange bis zu Tagen und Wochen und wird dort in Hormonjod übergeführt. Als solches wird es von der Schilddrüse langsam wieder abgegeben, abgebaut und durch die Nieren ausgeschieden. Auch als Jodid wieder von der Schilddrüse von neuem aufgenommen. Diesen Vorgang bezeichnet man als die organische oder Hormonphase. Nun ist für die Hyperthyreose nicht nur die gesteigerte Jodidphase mit dem erhöhten Jodsog der Schilddrüse bezeichnend (dies letztere gilt auch für die

euthyreote hyperplastische Struma) sondern besonders die erhöhte und beschleunigte Abgabe des Hormonjods in das Blut. So findet man bei euthyreoten Personen nach 48 Stunden nur noch etwa 0,1% des zugeführten Radiojods im Liter Plasma während bei den Hyperthyreotikern wesentlich höhere Werte, nämlich 0,4% und darüber nachzuweisen sind (Abb. 2). Das Radiojod ist jetzt fast ganz organischer

a) Normale Schilddrüsenfunktion

Gerh. K. 32 Jahre Nr. 10948/56 Anamnese: Stationäre Aufnahme zur Einstellung eines leichten Diabetes mellitus. Befund: Größe 1,70 cm, Gewicht 72 kg, keine Angiosymptome, keine Vergrößerung der Schilddrüse. Herz o.B., Normtyp des EKG, Pulsfrequenz 66/min, RP 125/70, Grundumsatz +0,3, Serumcholesterin 130 mg, PBI 6,5 γ.

b) Hyperthyreose

Hertel S. 41 Jahre Nr. 11063/56 Anamnese: Seit 4 Jahren Unruhe, Schwitzen, Gewichtsabnahme, Diarrhoen und Haarausfall. Seit 4 Monaten Halsschwellung, Hervortreten der Augen. Herzjagen. Befund: Größe 1,70 cm, Gewicht 55 kg, Protrusio bulbi (rechts 20,5 mm, links 21,0 mm n. Hertel), Graefe-Morbus, Stellwag pos., diffus vergrößerte Schilddrüse. Pulsfrequenz 104/min, PI 105/60, Grundumsatz +0,1, unter Luminol +40, Serumcholesterin 90 mg, PBI 11,5 γ.

c) Primäres Myxödem

Auguste J. 53 Jahre Nr. 12159/56 Anamnese: Seit 10 Jahren Amenorrhoe. Seit 2 Jahren allgemeine Verlangsamung, kalte, unempfindliche, trockene Haut, Haarausfall, Obstipation. Befund: Größe 1,70 cm, Gewicht 86 kg, teigige Schwellung des Gesichtes mit braungelber Verfärbung der Außenpartien, schütteres Kopfhaar. Herz nach rechts und links verbreitert, Niedervoltlag im FKG, Pulsfrequenz 60/min, PP 100/10, Grundumsatz -2,0, neg. TSH-Test, Serumcholesterin 270 mg, PBI 3 γ.

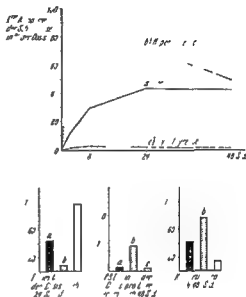


Abb. 2

Radiojodstoffwechsel bei normaler Schilddrüsenfunktion (a), Hyperthyreose (b) und primärer Hypothyreose (c).

Natürliches handelt es sich um das von der Schilddrüse aufgenommene und wieder als Hormon ins Blut abgegebene Jod. Dementsprechend nehmen die Radiojodspeicher der Schilddrüse bei der Hyperthyreose zu diesem Zeitpunkt schon wieder ab, während sie beim Euthyreoten noch unverändert hoch sind. Für klinische Zwecke ist es deshalb wichtig, beide Phasen nacheinander zu bestimmen. Dies ist umso bedeutungsvoller, als sie keineswegs parallel verlaufen.

a) Die Jodidphase

Nach Einführung des Radiojodverfahrens führte man zuerst den Urinausscheidungstest durch, der darauf beruht, daß die Radiojodausscheidung bei

erhöhtem Schilddrusensog klein bei erniedrigtem Sog groß ist. In den ersten 24 Stunden werden vom Schilddrusengesunden mit weiter Streuung etwa 60% der zugeführten Dosis ausgeschieden, in 48 Stunden etwa 66%. In den zweiten 24 Stunden erhöht sich die Ausscheidung, also nur noch in geringem Maße. Bei der Hyperthyreose liegen diese Werte entsprechend niedriger. Soffer sieht Werte unter 20% in 24 Stunden als beweisend an, während die Grenzfälle zwischen 21 und 35% liegen. Ausscheidungen über 80% in 48 Stunden sprechen für eine Hypothyreose, doch ist die Streuung gegenüber dem Normbereich hier besonders groß, das Resultat dementsprechend unzuverlässig. Dagegen scheint der 8 Stunden Test bessere Ergebnisse für die Hyperthyreose, der 48 Stunden Test bessere Ergebnisse für die Hypothyreose zu geben. Gunstiger ist es allerdings an Stelle eines Einzelwertes die Verlaufskurve zu beurteilen! Im ganzen sind die Resultate wegen des großen Überschneidungsbereiches aber nicht befriedigend, so daß die Methode für sich allein nicht mehr viel Anhang hat, zur Ergänzung der später zu besprechenden Methoden aber immer noch herangezogen wird.

Aus Messungen über der Schilddrüse und Messung der Plasmaaktivität läßt sich die Schilddrüsen Jodideclearance berechnen, die ein sehr brauchbares Maß für den Jodsog der Schilddrüse darstellt. Da es sich aber um ein etwas umständliches Verfahren handelt, hat es sich als klinische Routinemethode nicht durchgesetzt.

Wesentlich einfacher ist die Bestimmung der Radiojodaufnahme über der Schilddrüse. Die Geschwindigkeit der Aufnahme hängt vom Jodsog, vom Jodgehalt der Schilddrüse und von der Geschwindigkeit des Aufbaues und der Abgabe des Hormons in der Schilddrüse ab. Im allgemeinen wird die Bestimmung 24 Stunden nach Verabfolgung einer Radiojoddosis von 30–60 μC durchgeführt. Verfolgt man den Radiojodgehalt der Schilddrüse über Stunden und Tage, so ergeben sich Kurven, die bei der Hyperthyreose über bei der Hypothyreose unter der Normalkurve liegen. Wie aus der Abb. 2 hervorgeht, findet sich das Maximum der Radiojodaufnahme bei der Hyperthyreose schon früher, so daß eine Testung nach 2 oder 8 Stunden zuverlässigere Werte ergibt. Dies gilt sowohl für die diffuse wie auch für die Knotenstruma. Der am meisten gebräuchliche 24 Stunden Test ergibt für die normale Schilddrüse Werte zwischen 24 und 30% der zugeführten Dosis, während sie für die Hyperthyreose zwischen 50 und 75% liegen. Im Einzelfall streuen die Werte erheblich, so daß hier Überschneidungen mit dem Normbereich in größerem Maße vorkommen. Etwa die gleiche Treffsicherheit im Vergleich zum klinischen Gesamtbild ergibt die Bestimmung des Quotienten der Schilddrüsenaktivität nach Horst. Es handelt sich um das Verhältnis der γ Impulszahlen über der Schilddrüse und über dem Oberschenkel. Er wird 2 Stunden nach Zufuhr der Radiojoddosis gemessen und hat den Vorteil, daß man, da es sich um eine Verhältniszahl handelt, von der Höhe der zugeführten Dosis unabhängig ist und somit kein Standardpräparat braucht. Handelt es sich um eine blinde Jodmangelstruma, so kann der Jodsog dieser Drüse erheblich sein, die Jodidphase ergibt infolgedessen hohe Werte, ohne daß eine Hyperthyreose vorliegt.

b) Die Hormonphase

Einen unmittelbaren Einblick in die Funktion der Schilddrüse erlaubt die Bestimmung der Plasmaaktivität zu einem Zeitpunkt, an dem das Radiojod bereits wieder als Hormonjod im Blut erschienen ist, am besten 48 Stunden nach der Zufuhr. Während es beim euthyreoten und hypothyreoten Menschen in den der Applikation folgenden Tagen zu einem gleichmäßigen Abfall der Gesamt-radiojodkonzentration im Plasma kommt, steigen die Werte bei der Hyperthyreose langsam und gleichmäßig an. Es handelt sich dabei um eiweißgebundenes Jod. Die Umsatzgeschwindigkeit des Jods und die Hormonproduktion in der Schilddrüse kann auf das 10fache gesteigert sein (Joddiarrhoe¹⁾ während der Verbrauch des peripheren Gewebes an Hormon nicht beschleunigt ist. Es ist deshalb verständlich, daß das an Eiweiß gebundene Jod zu dieser Zeit im Plasma hohe Werte aufweist, unter Umständen 15mal so hoch wie bei Gesunden. Bestimmt man 48 Stunden nach Verabfolgung der Radiojoddosis die an Eiweiß gebundene I^{131} -Fraktion des Plasmas (sog. PBI¹³¹) und berechnet sie in Prozenten der verabfolgten Gesamtdosis pro Liter Plasma, so findet man bei der Hyperthyreose Werte, die über 0,3% liegen, während die Normalzahlen sich mit einem Mittelwert von 0,09 unter 0,2% bewegen. Es läßt sich nachweisen, daß diejenigen Fälle, die das Jod besonders schnell speichern, auch die höchsten PBI¹³¹-Werte im Blut aufzeigen, d. h. diese Schilddrüsen geben das Jod besonders schnell wieder ab. (Auch hier ist es möglich, im Butanolextrakt die eigentlichen Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin als sog. BEI¹³¹ zu bestimmen.) Ein Nachteil der Methode besteht darin, daß die notwendigen Radiojoddosen höher sind als beim Jodidverfahren, so daß man die Untersuchungen nicht zu oft etwa 3—4mal wiederholen kann.

c) Der Zweiphasentest

Kombiniert man die Untersuchung der Jodid- und der Hormonphase miteinander, so ergibt sich eine wesentlich höhere Treffsicherheit (Horst). Man geht dabei folgendermaßen vor: Nach Verabfolgung von 30—60 μ C Radiojod bestimmt man die Jodaufnahme über der Schilddrüse nach 2, 24 und 48 Stunden. Nach 48 Stunden wird gleichzeitig eine Messung der Gesamtaktivität oder besser der an Eiweiß gebundenen Aktivität im Plasma vorgenommen. Dabei ergeben sich folgende Normalwerte:

1. Schilddrüsenaufnahme nach 2 Std. 10—30% der zugeführten Dosis
2. Schilddrüsenaufnahme nach 24 Std. 15—60% der zugeführten Dosis
3. eiweißgebundenes Radiojod nach 48 Std. 0—0,25% der zugeführten Dosis pro Liter Serum

Die Fehlresultate belaufen sich bei 180 euthyreoten Personen bei 1 auf 8%, bei 2 auf 9%, bei 3 auf 0%. Bei 210 Personen mit eindeutiger Schilddrüsenüberfunktion ergeben sich bei 1 3%, bei 2 22% und bei 3 8% Fehlresultate. Bei der Kombination beider Phasen fanden sich aber nur in 2% Ergebnisse, die mit dem klinischen Gesamtbild, das durch den Erfolg der Therapie bestätigt wird, nicht übereinstimmen. Diese Ergebnisse zeigen den hohen Wert der Radiojoduntersuchung, besonders aber des Zweiphasentestes.

d) Die Thyroxinbelastung

Immerhin ergeben sich auch mit dieser Methode manchmal zweideutige Werte. Handelt es sich um eine Unklarheit in der Differenzierung zwischen einem euthyreoten und hyperthyreoten Zustand, so kann man folgenden Kunstgriff anwenden. Man verabfolgt über 1–2 Wochen täglich 200 bis 500 mg getrockneter Schilddrusensubstanz und wiederholt dann den 24 Stunden Aufnahmetest. Oft kommt man auch schon mit 180 mg täglich aus. Euthyreote Patienten mit und ohne Struma zeigen dann einen Abfall der Jodaufnahme um wenigstens 20%. Bei Hyperthyreoten kommt es zu keinem Abfall oder er liegt unter 20%. Der suppressive Effekt des Schilddrusenhormons beruht vorwiegend auf einer Hemmung der Funktion des Hypophysenvorderlappens, zum kleineren Teil aber auch darauf, daß die Empfindlichkeit der Schilddrüse gegenüber dem thyreotropen Hormon herabgesetzt wird. Letzten Endes prüft man mit diesem Versuch, ob der Peglerkreis Schilddrüse–Hypophyse intakt ist.

e) Der Thyreotropintest

Die Intaktheit der thyreotropen Funktion des Hypophysenvorderlappens wird bei Vorliegen eines Myxödems mittels des Thyreotropinversuches erprobt. Er findet Anwendung bei der Differenzierung des primären thyreogenen und des sekundären hypophysären Myxödems. Man geht dabei so vor, daß man nach Verabfolgung von 50 Micro Curie I^{131} die Aufnahme in der Schilddrüse kurvenmäßig verfolgt. Zwei Wochen später verabfolgt man in drei aufeinanderfolgenden Tagen 40 bis 50 E Thyreotropin und wiederholt den Radiojodversuch. Ergibt sich keine Änderung der vorher niedrigen Radiojodaufnahme, so spricht dies für eine primäre Schilddrusenschädigung, während wir beim euthyreoten Menschen und beim hypophysär bedingten Myxodem ein erhebliches Ansteigen der Radiojodaufnahme feststellen können. Einzelheiten der Methode siehe S. 266.

f) Die Konversionsquote

Eine weitere Verfeinerung der Radiojodmethoden stellt die Bestimmung der Konversionsquote dar. Sie wurde 1949 von *Clarke, Moe* und *Adams* in die Diagnostik eingeführt. Man entnimmt 24 oder 48 Stunden nach der Radiojodgabe Blut und analysiert neben der Gesamtaktivität des Plasmas auch diejenige, die an Eiweiß gebunden ist. Das Verhältnis

$$\frac{\text{Zahl der Impulse des } I^{131} \text{ im Plasmaeweiß pro Minute}}{\text{Zahl der Impulse des } I^{131} \text{ im Gesamtplasma pro Minute}}$$

$$\frac{\text{Zahl der Impulse des } I^{131} \text{ im Plasmaeweiß pro Minute}}{\text{Zahl der Impulse des } I^{131} \text{ im Gesamtplasma pro Minute}}$$

bezeichnet man als Konversionsquote. Sie liegt bei der Hyperthyreose je nach Schwere des Bildes zwischen 50 und 90%, bei der Hypothyreose zwischen 0 und 10%. Dazwischen liegt mit einer Überlappung nach beiden Seiten der euthyreote Bereich. Die Konversionsquote ist ein Index für die Geschwindigkeit der Bildung und Abgabe der Schilddrusenhormone in der Schilddrüse. Sie eignet sich besonders für die Diagnostik der Hyperthyreose und stellt zusammen mit dem Speichertest

nach 8 Stunden das feinste Maß für die Schwere der Überfunktion dar. Bei der Erkennung des Myxödems hat sich der Speichertest bestimmt nach 8 und 24 Stunden als besonders wertvoll erwiesen.

g) Der Geschwindigkeitsindex

Er erlaubt einen weiteren Einblick in die Geschwindigkeit des Jodumsatzes in der Schilddrüse und stellt die Größe der Radiojodaufnahme nach 2 Stunden aufgedruckt in Prozenten der 24 oder 48 Stunden Aufnahme dar. Die Normalwerte liegen zwischen 30 und 55%. Liegt eine Hyperthyreose vor, so finden sich Werte, die oberhalb des Normalbereiches liegen.

h) Die Verkleinerung des Jodreservoirs (Jodpool)

In allen Krankheitsfällen, bei denen der Jodpool der Schilddrüse verkleinert ist, z. B. nach subtotaler Schilddrüsenresektion, bei Ausschaltung eines Teils der Schilddrüse durch eine Entzündung oder ein Neoplasma, im Anschluß an eine Radiojodbehandlung oder bei Vorliegen einer Jodfehlverwertung, findet man bei der Radiojoddagnostik eigentümliche Verhältnisse, die zunächst falschlicherweise an das Vorliegen einer hyperthyreotisch veränderten Schilddrüse denken lassen, obwohl die klinische Untersuchung einen euthyreoten Zustand ergibt. Die Geschwindigkeit des I^{131} Umsatzes in der Schilddrüse ist in solchen Fällen beträchtlich. Nach 48 Stunden ist die an Eiweiß gebundene Radiojodmenge im Plasma unter Umständen außerordentlich hoch. Dabei sind Grundumsatz und chemisch bestimmtes eiweißgebundenes Jod normal. Die Ursache ist vermutlich darin zu suchen, daß die Testdosis die verkleinerte Schilddrüse oft durchlaufen muß als eine normale Schilddrüse und in der in der Schilddrüse vorhandenen verminderten absoluten Jodmenge nicht so stark verdünnt wird wie unter normalen Verhältnissen (s. auch S. 191).

Die routinemäßige Untersuchung des Radiojodstoffwechsels an der Düsseldorfer Klinik geht folgendermaßen vor sich. Nach Verabfolgung der Testdosis von Radiojod wird die Aufnahme über der Schilddrüse nach 2, 24 und 48 Stunden gemessen. In den ersten 24 Stunden wird der Urin gesammelt und die Aktivität im Urin gemessen. Nach 48 Stunden erfolgt eine Blutentnahme, in der das an Eiweiß gebundene Radiojod im Plasma als PBI^{131} oder BEI^{131} bestimmt wird. Außerdem wird zur selben Zeit die Gesamtaktivität im Plasma festgestellt. Daraus errechnet sich die Konversionsquote. Der Radiojodtest nimmt also 48 Stunden d. h. praktisch 2 1/2 Tage in Anspruch. Er wird durch die chemische Analyse des Hormonjods durch Grundumsatzbestimmungen usw. vervollständigt. In Abb. 2 ist eine komplette Untersuchung des Jodstoffwechsels am Beispiel eines Gesunden einer Hyper- und einer Hypothyreose dargestellt.

Bei allen Untersuchungen, die sich mit dem Jodstoffwechsel befassen, ist es ebenso wie bei der chemischen Jodanalyse wichtig zu wissen, daß der Patient vorher keine jodhaltigen Medikamente eingenommen hat. Besonders ist auf den vorherigen Gebrauch von jodhaltigen Kontrastmitteln in der Röntgendiagnostik zu achten. Desgleichen können antithyreoidal wirkende Substanzen wie z. B. Thiouracil und PAS den Jodstoffwechsel empfindlich stören.

Die Radiojoduntersuchung ist in der Gravidität von der 12. Woche ab kontraindiziert, da die fetale Schilddrüse von dieser Zeit ab das Radiojod speichert. Soll eine Testung während der Laktation vorgenommen werden, so muß das Kind für einige Tage abgesetzt werden.

4 Die Lokalisationsdiagnostik durch Radiojodanwendung

Für die Bestimmung der Größe und der Lokalisation der Schilddrüse ist man bei der üblichen Untersuchung auf die Inspektion und Palpation angewiesen. Die oft genug unzureichenden Befunde ergeben. Es war deshalb ein großer Fortschritt als Reinhardt erstmals direkte Messungen der Schilddrüse vornahm mit dem Ziel, die Anwesenheit und Verteilung des Radiojods in der Schilddrüse zu bestimmen. Mißt man nach vorheriger Radiojodapplikation die Aktivität an

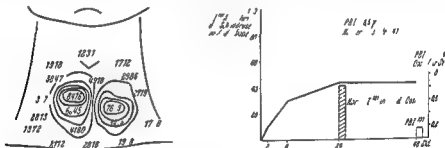


Abb 3a

Normale Schilddrüsenfunktion. Isomapkarte Radiojodstoffwechsel
Patient Gerhard K. 32 Jahre (s. Abb 2a)

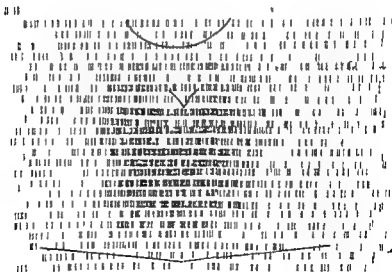
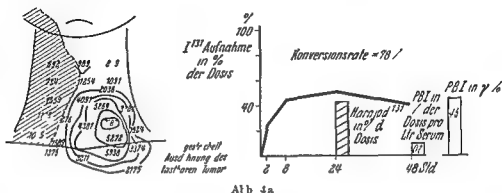


Abb 3b

Scintigramm einer normalen Schilddrüse — Klaus K. (469./58)

zahlreichen Punkten über der Schilddrüse und verbindet man die Punkte gleicher Aktivität zu Isoimpulskurven, so ergibt sich ein anschauliches Bild der Radiojodverteilung, das man als Isoimpulskarte bezeichnet. Durch die Isoimpulskarte ergeben sich folgende diagnostische Möglichkeiten

9.1.16.144/149



Die Radiojoduntersuchung ist in der Gravidität von der 12. Woche ab kontraindiziert, da die fetale Schilddrüse von dieser Zeit ab das Radiojod speichert. Soll eine Testung während der Laktation vorgenommen werden, so muß das Kind für einige Tage abgesetzt werden.

4 Die Lokalisationsdiagnostik durch Radiojodanwendung

Für die Bestimmung der Größe und der Lokalisation der Schilddrüse ist man bei der üblichen Untersuchung auf die Inspektion und Palpation angewiesen. Die oft genug unzureichenden Befunde ergeben. Es war deshalb ein großer Fortschritt, als Reinhardt erstmals direkte Messungen der Schilddrüse vornahm, mit dem Ziel, die Anwesenheit und Verteilung des Radiojods in der Schilddrüse zu bestimmen. Mißt man nach vorheriger Radiojodapplikation die Aktivität an

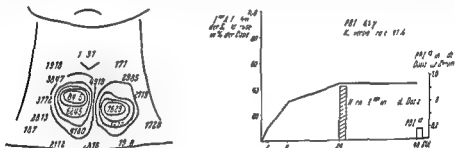


Abb 3a

Normale Schilddrüsenfunktion Isoimpulskarte Radiojodstoffwechsel
Patient Gerhard K. 32 Jahre (s. Abb. 2a)



Abb 3b

Szintigramm einer normalen Schilddrüse — Klaus K. (4699/8)

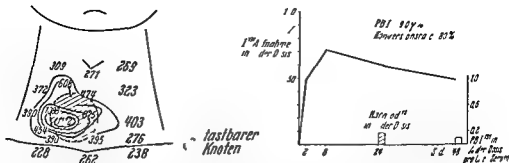


Abb 5a. Toxisches Adenom der Schilddrüse Isoimpulskarte Radiojodstoffwechsel

Mathilde V. 55 Jahre Nr. 23033/57 Vor 4 Jahren erstmals Schwellung des linken Lappens der Schilddrüse Vor 1 1/2 Jahren Mammaamputation links mit Röntgenvor- und nachbestrahlung Seit 7 Wochen Schwellung des rechten Schilddrüsenlappens Heißhunger Gewicht abnahme von etwa 10 kg Herzklopfen Schluckbeschwerden Schmerzen in der Gegend des Schilddrüsenknotens Feinschlagiger Fingertremor kein vermehrtes Schwitzen keine Augensymptome kein Haarausfall keine Durchfälle Größe 160 cm Gewicht 42,0 kg Grundumsatz $+0 +50 +42\%$ Serumcholesterin 9,3 mg PBI 9,0 Gamma

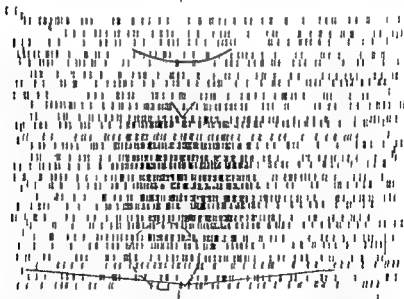


Abb 5b. Szintigramm eines kalten Adenoms. Der palpable euthyreote solitare Knoten ist mit einem Kreis bezeichnet — Lettz W (4.1.1949) 29.5.1949

1. Zuverlässige Bestimmung der Schilddrüsengröße auch nicht palpabler Anteile gegebenenfalls einer kompletten Aplasie (Abb 3a und b)
2. Bestimmung des zurückgebliebenen Restes nach subtotaler Schilddrüsenresektion
3. Feststellung eines Rezidivs mit Hyperthyreose nach Pesektion
4. Auffinden von abnormen im Schilddrüsengebiet in der oberen Thoraxapertur im Mediastinum usw.



Abb. 5c Szintigramm bei toxischem Adenom mit kardial maskierter Hyperthyreose

Sylvia D. 71 Jahre (47½/53) Seit langer Zeit kleiner Schilddrüsenknoten an der rechten Halsseite Vergrößerung seit dem Klimakterium vor 70 Jahren Ein Jahr später erreichte er die jetzige Größe Seit ½ Jahren Gewichtsabnahme Herzklopfen und stolpern Leichte Ödeme der Beine Wurde als Herzinsuffizienz mit Digitalis behandelt Befund Keine Augensymptome Tremor vorhanden Haut warm und feucht Deutliche motorische Unruhe Leiderseits Unterschenkelödeme PP 18 72 mm Hg Puls 90 Min EKG Absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern Grundumsatz +96 nach Luminal +76 Am Hals ist ein hühnerrei großer relativ weicher Knoten rechts neben der Mittellinie zu tasten Therapeutisch wurde ein Versuch mit Methylthiouracil vorgenommen da kein Erfolg Behandlung mit 10 mC Radiojod

- 6 Lokalisation von Schilddrüsentteilen die durch ein Neoplasma destruiert sind (Abb. 4)
- 6 Feststellung von aktiv sezernierenden Jod speichernden Metastasen eines malignen Schilddrüsentumors
- 7 Entdeckung eines hyperthyreotischen Adenoms eines sogenannten heißen Adenoms bei dem das umgebende Schilddrüsen Gewebe oft inaktiv ist so daß die Gesamtproduktion von Schilddrüsenhormon die Hormonproduktion einer normalen Drüse nicht übersteigt (Abb. 5a b und c) Auf der anderen Seite zeigen Adenome die von hochaktivem überfunktionierendem Gewebe umgeben sind gewöhnlich nur eine mäßige Aktivität Offenbar bilden sie hier Gleichgewichtszustände heraus

Man kann auch das bei der Operation gewonnene und in histologische Schnitte zerlegte Schilddrüsen Gewebe unmittelbar auf einen Röntgenfilm legen und je nach Radiojodgehalt (1–4 Wochen) exponieren Das so gewonnene Autoradiogramm zeigt entsprechend der Schwarzung des Röntgenfilmes die Intensität der Jodaufnahme an Überzieht man das histologische Präparat unmittelbar auf dem Objektträger mit einer lichtempfindlichen Schicht und färbt nach erfolgter

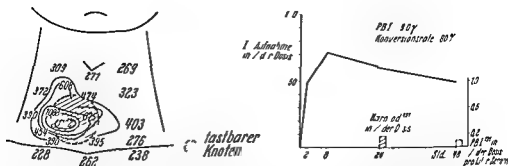


Abb 5a Toxisches Adenom der Schilddrüse Isomipulskarte Radiojodstoffwechsel

Mathilde V. 53 Jahre Nr. 23093/57 Vor 4 Jahren erstmals Schwellung des linken Lappens der Schilddrüse Vor 1 1/2 Jahren Mammaamputation links mit Pontgenvor und nachbestrahlung Seit 7 Wochen Schwellung des rechten Schilddrüsenlappens Heißhunger Gewichtsabnahme von etwa 10 kg Herzklopfen Schluckbeschwerden Schmerzen in der Gegend des Schilddrüsenknotens Feinschlagiger Fingertremor Kein vermehrtes Schwitzen keine Augen Symptome kein Haarfall keine Durchfälle Größe 160 cm Gewicht 42 kg Grundumsatz +50 +60 +42.5 Serumcholesterin 90 mg PBI 90 Gamma

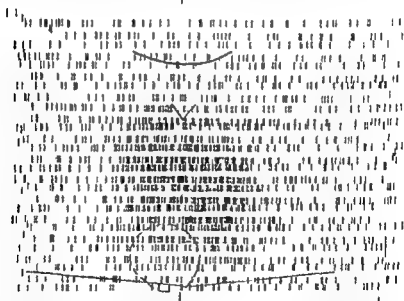


Abb 5b Szintigramm eines kalten Adenoms Der palpable euthyreote solitare Knoten ist mit einem Kreis bezeichnet — Betty W. (4-15/58) 29.5.1959

- 1 Zuverlässige Bestimmung der Schilddrüsengröße auch nicht palpabler Anteile gegebenfalls einer kompletten Aplektomie (Abb 3a und I)
- 2 Bestimmung des zurückgebliebenen Restes nach subtotaler Schilddrüsenresektion
- 3 Feststellung eines Lezidioms mit Hypothyreose nach Resektion
- 4 Auffinden von abnormem Schilddrüsengewebe in der oberen Thoraxapertur im Mediastinum usw.

des Karotins in Vitamin A und bei erhöhter exogener Karotinzufuhr beobachtet wird. Auch sie ist nicht spezifisch für die Schilddrüsenerkrankung, schwindet aber bei erfolgreicher Behandlung.

6 Die Kreatintoleranz

Mehr als in Deutschland ist in den USA die Belastung mit Kreatin in der Schilddrüsendiagnostik üblich. Aber auch hier verliert sie angesichts der oben behandelten modernen Schilddrüsendiagnostik die einen unmittelbaren Einblick in die Hormonstoffwechsel gewährt, zunehmend an Bedeutung. Es läßt sich zeigen, daß sowohl bei der Über- wie bei der Unterfunktion der Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel gestört ist. Gesunde Erwachsene scheiden Kreatin in nur sehr geringen Spuren, Kreatinin dagegen in einer bemerkenswert konstanten Menge. Die Beziehungen zur Muskelmasse aufweist aus. Bei Kindern findet man auch Kreatin im Urin. Nach den Untersuchungen von *Kepler* und *Boothby* läßt sich bei hyperthyreotischen Erwachsenen in 61% der Fälle eine erhöhte Kreatinausscheidung nachweisen, während man nur in 14% euthyreoter Frauen und nie bei euthyreoten Männern einwandfreie Erhöhungen feststellen kann. Wichtiger ist der von *Shorr* und Mitarbeitern angegebene Kreatintoleranztest, bei dem es sich um die bei Schilddrüsenerkrankungen gestörte Speicherfunktion der Muskulatur handelt. Am 2. Tage einer Kreatin-Kreatinin-freien Ernährung wird die Kreatininausscheidung im Urin in 24 Stunden bestimmt. Am nächsten Tag erfolgt eine Belastung mit 1,32 g Kreatinhydrat. Während dieses Tages wird die 24 Stunden-Urinmenge gesammelt und die retinierte Kreatinmenge in Prozenten der gegebenen Dosis bestimmt, wobei die Spontanausscheidung der vergangenen Tage abgezogen wird. Normale Versuchspersonen retinieren 70%, und mehr der zugeführten Menge. Hyperthyreotische dagegen weniger, wobei sich eine ungefähre Proportionalität zur Schwere der Erkrankung ergibt. Erhöhung der Kreatinausscheidung und verminderte Speicherung verlaufen bei der Hyperthyreose nicht immer parallel. Auch dieser Test darf dehalb nur im Rahmen der klinischen Untersuchung zur Beurteilung herangezogen werden. Erhöhungen der Spontanausscheidung finden sich zudem bei Muskeldystrophien und Atrophien; bei letzteren besonders auch in Abhängigkeit von Erkrankungen des Zentralnervensystems. Schließlich ist der Kreatinstoffwechsel auch im Fieber und im Hungerrzustand gestört. Auch können vorübergehende Jodgaben auf mehrere Wochen im Kreatinstoffwechsel wirksam werden, eine hyperthyreotisch erhöhte Ausscheidung herabsetzen und die Speicherfunktion der Muskulatur normalisieren.

7 Diagnostischer Wert und Vergleich der Laboratoriumsmethoden

Durch die Einführung der Isotopenmethode und der chemischen Hormonanalyse im Blut ist es zu einer Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten gekommen, die man vorher kaum für möglich gehalten hatte und die die klinische Beurteilung vorzüglich ergänzt. Während die unmittelbare Einschätzung der Schilddrüsenfunktion sich früher in Inspektion, Palpation und Auskultation erschöpfte und die eigentliche messende Funktion diagnostik in der Beurteilung der Hormonwirkung auf die Körperperipherie (Grundumsatz, Cholesterin)

Exposition den Schnitt so kann man bei der nachfolgenden mikroskopischen Untersuchung die entstandenen Silberkörnchen in die darunterliegende Zelle projizieren und so die Orte verschiedener Aktivitätsstufen lokalisieren.

Neuerdings benutzt man an Stelle des Geiger Muller Zählers einen Szintillationszähler und erhält damit ein sogenanntes Szintigramm. Es handelt sich dabei um eine automatische optische Registrierung der ausgesandten Gamma Photonen der Schilddrüse wobei ein Kalziumwolframat Kristall als Detektor dient. Große Konfiguration und Speicherefähigkeit der Schilddrüse werden damit selbsttätig aufgezeichnet. Die Methode ist dem Isomulsverfahren mittels Geiger Muller Zähler überlegen allerdings auch kostspieliger. Die verwendeten Spurdosen von Radiojod müssen etwa größer sein als beim gewöhnlichen Radiojodtest. Sie liegen zwischen 100 und 300 μC . Bei der Untersuchung sollen in der Schilddrüse 60–80 μC anwesend sein (Bauer et al.).

5 Die Cholesterinbestimmung

Wichtige Hinweise für die Funktionsdiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen ergibt die Cholesterinbestimmung im Serum. Ihr Wert ist allerdings dadurch etwa herabgesetzt daß schon die normale Schwankungsbreite erheblich ist sie liegt nämlich etwa zwischen 110 und 280 $\text{mg}\%$. Auch schwanken die normalen Werte von Tag zu Tag und zeigen einen deutlichen Anstieg mit zunehmendem Alter. Es kann als Pegel gelten daß die Cholesterinwerte bei der Schilddrüsenunterfunktion erhöht sind während sie bei der Schilddrüsenüberfunktion unterhalb des Normbereiches liegen. Der Wert der Cholesterinbestimmung ist im ersten Fall entschieden größer als im zweiten Fall. Aber auch bei der Hypothyreose ist die Erhöhung der Werte keineswegs in konstanter Weise anzutreffen vielleicht nur in etwa 30 bis 50% der Fälle. Ein obligates Symptom ist sie also keinesfalls. Deshalb hat die Cholesterinbestimmung in der Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen auch nur eine unterstützende Bedeutung. Hinzu kommt daß es noch andere Erkrankungen wie chronische Unterernährung und Leberinsuffizienz gibt die von sich aus den Cholesterinspiegel erniedrigen Werte die außerhalb des Normalbereiches liegen und für sich keinesfalls als pathognomonisch für eine Schilddrüsenerkrankung anzusehen. Mindestens müssen noch andere Faktoren auf die Schilddrüse hinweisen. Findet man aber bei einer Hypothyreose erhöhte Cholesterinwerte so kann man mit Wahrscheinlichkeit damit rechnen daß sie bei der Substitutionstherapie auf normale Werte abfallen. Insofern spielt diese Bestimmung für die Einstellung der Hypothyreose mit Schilddrüsenhormon und auch für die Prognose eine gewisse Rolle. Die Erhöhung der Werte bei der Hypothyreose kommt im wesentlichen dadurch zustande daß die Abbauvorgänge und die Ausscheidung der Lipide gehemmt sind während bei der Hyperthyreose das Umgekehrte der Fall ist.

Auch die Gesamtfette des Serums und der Lipidphosphorlipone bei der unbehandelten Hypothyreose erhöht sein und bei einer Behandlung absinken (Bansl und Freyhurst) so daß auch ihre Bestimmung bei der Beurteilung des Erfolges von Bedeutung sein kann. Ganz ähnlich ist es mit der Hyperkarotinämie die allerdings auch bei Leberschädigungen mit mangelhafter Umbildung

dru = nicht besteht obwohl eine kleine diffuse Struma und Augensymptome an eine leichte Hyperthyreose denken lassen. In solchen Fällen ist die Radiojodmethode der Grundumsatzbestimmung zweifellos überlegen.

Bei der Bestimmung des intrathyreoidalen Jodumsatzes brauchen Jodid Aufnahme und Hormonsekretion durchaus nicht immer parallel zu verlaufen. So kann bei einer einfachen Hyperplasie der Schilddrüse die erstere gesteigert, die letztere aber normal sein. Ähnliche Diskrepanzen ergeben sich im Verlaufe einer Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen, die vor allem die Hormonbildung nicht immer aber die Jodidaufnahme herabsetzt.

Das gleiche gilt von einer Krankheitsgruppe, die man als maskierte Hyperthyreose bezeichnet hat. Es handelt sich um monosymptomatische Krankheitsbilder, bei denen die Tachyarrhythmie des Herzens ganz im Vordergrund steht, während die übrigen Anzeichen der Hyperthyreose zurücktreten. Es liegt also eine Thyreokardiopathie vor. Der Grundumsatz ist in solchen Fällen entweder normal oder er ist wegen der Herzbeteiligung klinisch nicht sicher zu beurteilen. Hier ergibt die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods und die Radiojodmethode aber eine einwandfreie Überfunktion. Die Diagnose wird durch den Therapieerfolg bestätigt, denn eine Radiojodbehandlung oder eine Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen läßt gewöhnlich die Tachyarrhythmie verschwinden. Auf die Bedeutung der Laboratoriumsmethoden bei der Beurteilung des sogenannten Hyper- und Hypometabolismus, bei dem es zu starken Diskrepanzen zwischen dem Wert des Grundumsatzes und den Werten des Jodstoffwechsels kommen kann, wird auf S. 240ff. näher eingegangen. Auch hier zeigt sich also die unterschiedliche Bedeutung der Methoden. Eiweißgebundenes Jod und Radiojodtest beziehen sich lediglich auf die Tätigkeit der Schilddrüse selbst, während im Grundumsatz auch die Antwort der Peripherie zum Ausdruck kommt. In der großen Mehrzahl aller Fälle verlaufen aber Grundumsatz und Jodmethoden miteinander parallel. Ebenso gilt die Regel, daß bei klinisch einwandfreiem klarem Befund auch die Laboratoriumsmethoden eindeutige Ergebnisse zeigen, während bei klinisch unklaren Befunden auch die Laboratoriumswerte die Neigung haben, in den Grenzbereich zwischen normal und pathologisch zu geraten.

Die klinisch nicht erfaßte, nicht diagnostizierte Hyperthyreose, die durch exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormon hervorgerufen worden ist, läßt sich ebenfalls durch Vergleich verschiedener Untersuchungsverfahren gut erkennen. Hier steigt bekanntlich der Grundumsatz infolge Erhöhung der Kalorienproduktion auf hyperthyreotische Werte an, auch das eiweißgebundene Jod (IBI und BEI) liegt hoch, da ja das künstlich zugeführte Schilddrüsenhormon im Blut kreist. Durch die Hormonzufuhr ist aber die Tätigkeit der Schilddrüse selbst via Hypophyse auf ein unternormales Maß gedrückt worden, so daß der Radiojodtest in der Jodid- und Hormonphase erniedrigte Werte anzeigt.

Fehlt die Schilddrüse ganz = B infolge Aplasie oder totaler Resektion, so ist der Radiojodtest überhaupt nicht zu verwenden. Die Lokalisationsdiagnostik zeigt lediglich das Nichtvorhandensein von Schilddrüsen Gewebe an. In diesen Fällen hat sich die therapeutische Substitution ganz auf das Verhalten des Grundumsatzes und des eiweißgebundenen Jods einzustellen.

bestand ist jetzt ein direkter und detaillierter Einblick nicht nur in die differenzierten Vorgänge in der Schilddrüse selbst sondern auch in die Umsetzungs- und Abbauprozesse in den Körperzellen möglich. Zwischen Schilddrüse und Peripherie ist das Blut (und der extrazelluläre Flüssigkeitsraum) eingeschaltet, in dem die Analyse die Höhe des Hormonspiegels als Ausdruck eines Fließgleichgewichtes erkennen läßt. Die Fortschritte in der Diagnostik gründen sich also

1. auf der Kenntnis des intrathyreoidalen Hormonumsatzes (Jodid und Hormonphase, Konversionsquote, Geschwindigkeitsindex usw.)
2. auf der chemischen und radiologischen Analyse der Schilddrüsenhormone im Blut und
3. auf der Kenntnis des Hormonumsatzes in der Peripherie. Mittels besonderer Methoden, die vorderhand allerdings für das Routineverfahren nicht in Frage kommen, ist es möglich, die Menge des täglichen umgesetzten Hormons und die Menge des im intrathyreoidalen Raum verteilten Hormonjods und auf chromatographischem Wege die Hormonzusammensetzung zu erfassen.

Da es im Routineverfahren aber unmöglich ist, in jedem Falle alle Laboratoriumsmöglichkeiten auszuschöpfen, vielmehr die klinische Beurteilung einschließlich der Bewertung der subjektiven Beschwerden nach wie vor im Vordergrund steht, ist in den letzten Jahren oft die Frage erörtert worden, welche der aufgeführten Laboratoriumsmethoden sich am besten zur Ergänzung der klinischen Schilddrüsendiagnostik eignet. Nachdem größere Beobachtungsreihen vorliegen und unsere Kenntnis des Hormonumsatzes sich vertieft hat, ist man mehr und mehr zu der Überzeugung gekommen, daß diese Fragestellung nicht richtig ist. Durch jede dieser Untersuchungen betrachtet man den Krankheitsvorgang unter einem anderen Gesichtswinkel. Sie ergänzen sich so, daß erst eine geeignete Kombination ein vollständiges Bild ergibt.

Den Wert der einzelnen Methode kann man nur dadurch beurteilen, daß man sie zum klinischen Gesamtbild in Beziehung setzt und den Verlauf der Krankheit besonders auch ihre therapeutische Beeinflussbarkeit zum Maßstab nimmt. Dabei wird man allerdings finden, daß die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods und der in Jodid und Hormonphase kombinierte Radiojodtest für gewöhnlich der Grundumsatzbestimmung überlegen sind. Während man bei den beiden ersten Verfahren mit einer Treffsicherheit von vielleicht 90–95% rechnen darf, wird man mit der Grundumsatzbestimmung vielleicht nur in 60% der Fälle den richtigen Funktionszustand erkennen. Diese Zahl ist für die Hyperthyreose sicher ungünstig gerechnet, bei der Unterfunktion der Schilddrüse ist die Treffsicherheit des Grundumsatzes noch etwas besser als bei der Überfunktion. Geduld und Sorgfalt bei der technischen Ausführung, und wie schon erwähnt, von größter Bedeutung. Die Grundumsatzbestimmung hat den sehr großen Vorteil, daß sie beliebig oft, etwa bei der Kontrolle des Therapieerfolges, ohne großen Laboratoriumsaufwand wiederholt werden kann, während die Radiojodverfahren umständlicher und zeitraubender sind. Die größten Fehlermöglichkeiten bei der klinischen Einschätzung bietet die Gruppe der vegetativ labilen Kranken, bei denen eine Randendokriniopathie mit hyperthyreotem Einschlag besteht. Hier liegt der Grundumsatz häufig an der oberen Grenze der Norm oder ist auch bei häufiger sorgfältiger Untersuchung erhöht. Die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods und die Radiojodmethode zeigen aber, daß eine Überfunktion der Schild-

drüse nicht besteht obwohl eine kleine diffuse Struma und Augensymptome an eine leichte Hyperthyreose denken lassen. In solchen Fällen ist die Radiojodmethode der Grundumsatzbestimmung zweifellos überlegen.

Bei der Bestimmung des intrathyreoidalen Jodumsatzes brauchen Jodid Aufnahme und Hormonsekretion durchaus nicht immer parallel zu verlaufen. So kann bei einer einfachen Hyperplasie der Schilddrüse die erstere gesteigert, die letztere aber normal sein. Ähnliche Diskrepanzen ergeben sich im Verlaufe einer Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen, die vor allem die Hormonbildung nicht immer aber die Jodid Aufnahme herabsetzt.

Das gleiche gilt von einer Krankheitsgruppe, die man als maskierte Hyperthyreose bezeichnet hat. Es handelt sich um monosymptomatische Krankheitsbilder, bei denen die Tachyarrhythmie des Herzens ganz im Vordergrund steht, während die übrigen Anzeichen der Hyperthyreose zurücktreten. Es liegt also eine Thyreokardiopathie vor. Der Grundumsatz ist in solchen Fällen entweder normal oder er ist wegen der Herzbeteiligung klinisch nicht sicher zu beurteilen. Hier ergibt die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods und die Radiojodmethode aber eine einwandfreie Überfunktion. Die Diagnose wird durch den Therapieerfolg bestätigt, denn eine Radiojodbehandlung oder eine Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen läßt gewöhnlich die Tachyarrhythmie verschwinden. Auf die Bedeutung der Laboratoriumsmethoden bei der Beurteilung des sogenannten Hyper- und Hypometabolismus, bei dem es zu starken Diskrepanzen zwischen dem Wert des Grundumsatzes und den Werten des Jodstoffwechsels kommen kann, wird auf S. 240ff. näher eingegangen. Auch hier zeigt sich also die unterschiedliche Bedeutung der Methoden. Eiweißgebundenes Jod und Radiojodtest beziehen sich lediglich auf die Tätigkeit der Schilddrüse selbst, während im Grundumsatz auch die Antwort der Peripherie zum Ausdruck kommt. In der großen Mehrzahl aller Fälle verlaufen aber Grundumsatz und Jodmethoden miteinander parallel. Ebenso gilt die Regel, daß bei klinisch einwandfreiem klarem Befund auch die Laboratoriumsmethoden eindeutige Ergebnisse zeigen, während bei klinisch unklaren Befunden auch die Laboratoriumswerte die Neigung haben, in den Grenzbereich zwischen normal und pathologisch zu geraten.

Die klinisch nicht erfaßte, nicht diagnostizierte Hyperthyreose, die durch exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormon hervorgerufen worden ist, läßt sich ebenfalls durch Vergleich verschiedener Untersuchungsverfahren gut erkennen. Hier steigt bekanntlich der Grundumsatz infolge Erhöhung der Kalorienproduktion auf hyperthyreotische Werte an, auch das eiweißgebundene Jod (PBI und BEI) liegt hoch, da ja das künstlich zugeführte Schilddrüsenhormon im Blut kreist. Durch die Hormonzufuhr ist aber die Tätigkeit der Schilddrüse selbst via Hypophyse auf ein unternormales Maß gedrückt worden, so daß der Radiojodtest in der Jodid- und Hormonphase erniedrigte Werte anzeigt.

Fehlt die Schilddrüse ganz, z. B. infolge Aplasie oder totaler Resektion, so ist der Radiojodtest überhaupt nicht zu verwenden. Die Lokisationsdiagnostik zeigt lediglich das Nichtvorhandensein von Schilddrüsengewebe an. In diesen Fällen hat sich die therapeutische Substitution ganz auf das Verhalten des Grundumsatzes und des eiweißgebundenen Jods einzustellen.

Tabelle 2

| Krankheitsbezeichnung | Grundumsatz % | Hormonjod im Serum (chem) PBI u BEI | Radiojodstoffwechsel | | | Werte d. Rubrik 3, 5 nach Gabe von Thyrotropin (TSH) | Cholesterin Serum | Kreatin Toleranz | Thyrotropin Spiegel | | Werte d. Rubrik 3, 5 nach Gabe von Schildkrüsenhormon |
|------------------------|---------------|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------|--|-------------------|------------------|---------------------|---------|---|
| | | | RJ Aufnahmed. Schildkrüse | PBI im Serum nach 2 Std | Konversionsquote % | | | | im Blut | im Urin | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Normalzustand | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↑ |
| Hypothyreose | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ schwach ↑ PBI stark | ↔ ↑ | ↔ ↑ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Heißes Adenom | ↑ | ↑ | ↑ ↔ | ↑ | ↑ | | ↔ ↑ | ↔ ↑ | | | ↔ |
| Larväre Hypothyreose | ↑ ↔ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | | | | | | |
| Hypothyreosis factitia | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↔ ↑ | ↔ ↑ | ↑ | ↓ | ↔ |
| Maligner Exophthalmus | ↑ ↔ | ↑ ↔ | ↑ ↔ | ↑ ↔ | ↑ ↔ | ↑ ↔ | ↔ ↑ | ↔ ↑ | ↑ | ↑ | ↔ ↑ |
| Vegetative Labilität | ↑ ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↑ |

Die Verbindung des Radiojodtestes mit der Thyreotropinbelastung bei der Beurteilung des primären und hypophysären Myxödems und ihre hohe differentialdiagnostische Bedeutung werden an anderer Stelle erörtert (s. S. 266).

Die Cholesterinbestimmung und der Kreatintoleranztest weisen nicht die hohe Treffsicherheit der vorgenannten Untersuchungsmethoden auf und haben infolgedessen nur unterstützende Bedeutung. Während sie bei Vorliegen schwerer Krankheitsbilder zutreffende Ergebnisse liefern, geben sie in Grenzfällen oft zweifelhafte Resultate. Man wird sie aber immer dann anwenden, wenn die anderen Methoden nicht verfügbar sind oder aus irgendeinem Grunde versagen. Ein hoher Wert kommt ihnen dagegen bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufes nach Einleitung der Therapie zu, aber nur dann, wenn sich vorher pathologische Werte ergeben haben.

Die Dauer des Myxödems kann man in manchen Fällen an der Höhe des Thyreotropinspiegels in Blut und Urin erkennen. Bei den frischen Fällen ergeben sich als Ausdruck einer aktiven Gegenregulation der Hypophyse erhöhte Werte. Bei langer Dauer der Krankheit erlischt dieser Regulationsversuch und die Werte fallen wieder ab. In ähnlicher Weise kann der Thyreotropinspiegel kurz nach der Resektion einer Basedowstruma oder nach einer erfolgten Behandlung mit antithyreoidalen Stoffen erhöht sein. Das gleiche gilt vom malignen Exophthalmus. Jedoch ist der biologische Nachweis des thyreotropen Hormons schwierig und im Routineverfahren vorläufig nicht möglich.

Schließlich sei erwähnt, daß man in zweifelhaften Fällen die Diagnose aus dem therapeutischen Versuch stellen kann, besonders wenn Laboratoriumsmethoden nicht verfügbar sind. Man braucht dann für die Diagnosestellung nur etwas mehr Zeit. Dies gilt besonders für die Hormonsubstitution des Myxödems, aber auch für die Behandlung der Hyperthyreose mit Merkaptoimidazol, evtl. auch mit Lugolscher Lösung. Auch hier kann man in 1–2 Wochen eindrucksvolle Veränderungen mit Gewichtszunahme, Abfall der Pulsfrequenz und Rhythmisierung der Herzstätigkeit sehen. Doch sind die Möglichkeiten eines Versuches mit Lugolscher Lösung insofern begrenzt, als man ihn nur vornehmen wird, wenn man den Patienten unter ständiger klinischer Aufsicht hat und bereit ist, eine Reaktion anzuschließen. Der suppressive Effekt von Schilddrüsenhormon auf die Radiojodaufnahme der Schilddrüse bei euthyreoten Personen im Gegensatz zum Verhalten der Radiojodaufnahme bei der Hyperthyreose wurde schon erwähnt (s. S. 144). Auch mit diesem Vorgehen kann man in zweifelhaften Fällen differenzieren.

In der Tabelle 2 ist das Verhalten der einzelnen Laboratoriumsmethoden bei den verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen in einer Übersicht zusammengestellt. So wichtig sie im einzelnen sein mögen, letzten Endes wird immer die klinische Gesamtbeurteilung ausschlaggebend sein. Ein endgültiges Urteil kann man oft erst fällen, wenn man eine Zeitlang den Verlauf und die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen beobachtet hat. Unbestritten ist der Wert dieser Methoden aber in Grenzfällen bei der Erkennung hyper- und hypometabolischer Zustände und bei der exakten Beurteilung des Erfolges während der Behandlung einer Hyper- oder Hypothyreose, wenn es gilt, nicht in die gegensinnige Stoffwechselphase einzutreten.

II Die Hyperthyreose

1 Einleitung

Unter Hyperthyreose versteht man einen Zustand bei dem ein Überschuß der Schilddrüsenhormone auf die Körperzellen einwirkt sei es daß dieser Überschuß endogen von der Schilddrüse produziert oder aber von außen zugeführt wird. Die Erörterung des im Laufe der letzten Jahrzehnte oft gestellten Problems ob die Hyperthyreose insbesondere ihr Vollbild die Basedowsche Krankheit durch die Abgabe abnorm zusammengesetzter Schilddrüsenhormone hervorgerufen werden könne hat gezeigt daß alles für ein Zuviel der uns bekannten normalen Hormone spricht daß sich aber keine Argumente für eine qualitative Änderung der Hormone anführen lassen*. Jedenfalls kann man die meisten Erscheinungen mit einer einfachen Vermehrung der Hormonproduktion erklären. Infolgedessen muß für uns die quantitative Erfassung des produzierten Schilddrüsenhormons zur Beurteilung des Grades der Hyperthyreose von größter Bedeutung sein. Tatsächlich hat sich ja auch ergeben daß der Spiegel des eweiß gebundenen Jods im Blut einer der zuverlässigsten Maßstäbe für den Grad der Hyperthyreose darstellt. Aus diesem Grunde soll an der Bezeichnung Hyperthyreose festgehalten werden da sie die verschiedenen Stufen der gesteigerten Schilddrüsentätigkeit umfaßt während die in Deutschland vielfach gebrauchte Bezeichnung Thyreotoxikose eher an die Produktion eines pathologisch zusammengesetzten Hormons denken läßt.

Wie bei den Hypothyreosen ist es schwer wenn nicht unmöglich die verschiedenen Krankheitsbilder die dem hyperthyreotischen Formenkreis angehören zu klassifizieren. Da sich die vorliegende Darstellung über überwiegend mit therapeutischen Fragen zu befassen hat kann sie beim Versuch einer Einteilung nur von praktisch klinischen Gesichtspunkten ausgehen. Insbesondere hat sich gezeigt daß eine Klassifizierung nach pathologisch anatomischen Kriterien den Fragen der Therapie nicht gerecht werden kann da sich der für das therapeutische Handeln so wichtige Gesichtspunkt des Funktionszustandes aus dem pathologisch anatomischen Bild nicht ableiten läßt.

* Immerhin haben sich in jüngster Zeit Anhaltspunkte dafür ergeben daß bei den Hyperthyreosen Veränderungen im Sekretionsverhältnis zwischen Thyroxin und Trijodthyronin eintreten (Klein, Papierchromatographie mit Verwendung von Isotopen). Während bei euthyreoten Personen das quantitative Verhältnis der beiden Hormone zu verschiedenen Zeiten gleich bleibt ist dies bei Hyperthyreosen anscheinend nicht der Fall. Die Sekretionsverhältnisse können wechseln ohne daß man bisher eine bestimmte Pegel aufweisen konnte. Gewisse Beziehungen scheinen sich zur Höhe des intrathyreoidalen Jodumsatzes zu ergeben. Ist dieser klein so ist der Trijodthyroninanteil im Blut besonders hoch und umgekehrt. Außer dem haben Hypothyreosen mit einem auffälligen und sonst nicht zu erklärenden normalen (chemisch bestimmten) PBI Spiegel einen relativ hohen Trijodthyroninanteil. Dabei kann der Sauerstoffverbrauch besonders niedrig u. U. sogar normal sein. Dies ist verständlich denn das Trijodthyronin hat eine flüchtigere Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch der Peripherie als das Thyroxin.

Für den Therapeuten ist die Frage ob es sich um eine Hyperthyreose mit diffuser oder knotiger Struma handelt neben vielen anderen Dingen von entscheidender Bedeutung. Die folgende Einteilung versucht dem Rechnung zu tragen.

Tabelle 3
Einteilung der Hyperthyreosen

- 1 Hyperthyreose mit diffus vergrößerter Struma
Augensymptome fehlend oder vorhanden
Vollbild der Basedowschen Krankheit
Leichtere und abortive Formen
- 2 Hyperthyreose mit Knotenstruma
 - a) Kleine mehrknotige hyperthyreotische Struma
 - b) Große mehrknotige hyperthyreotische Struma
 - c) Einknotige Struma
 - d) Toxisches heißes Adenom
- 3 Künstliche Hyperthyreose (Hyperthyreosis factitia)
- 4 Übergänge und Grenzfälle

Tatsächlich bieten die hyperthyreotischen Knotenstrumen in vielen Punkten Besonderheiten, die sich auch im ganzen klinischen Bild und im Verlauf ausprägen. Sie sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Es ist aber fast selbstverständlich, daß die aufgeführten Merkmale nur einen Anhalt bieten und daß sich zahlreiche Übergänge zwischen beiden Formen ergeben. Die Einteilung in kleine und große mehrknotige und einknotige Strumen hat rein praktisches Interesse im Hinblick auf Therapie und Prognose. Natürlich kann es auch wie in jeder anderen Schilddrüse inaktive Knoten inmitten einer hyperthyreoten Struma geben. Sie kommen ebenso oft vor wie bei sonst gesunden Personen. Sie sind dann nur durch die Isotopenmethode zu erkennen und abzugrenzen. Daß der Exophthalmus tatsächlich mehr ein Symptom der diffusen hyperthyreotischen Struma als des hyperthyreotischen Knotenkropfes ist, ist eine Erfahrungstatsache, die NICE überdies dadurch belegen konnte, daß er bei 10 Patienten mit hyperthyreoten Knotenkropfen im extranodularen Gewebe histologische Anzeichen der Hyperaktivität nachwies.

Der Verlauf der Hyperthyreose kann äußerst wechselvoll sein. Für unsere Betrachtung ist von Bedeutung, daß es wie in Tabelle 4 erwähnt spontane Remissionen gibt, unter Umständen sogar mehrere im Laufe eines Lebens, zwischen denen zeitweilig das ausgeprägte Bild einer Hyperthyreose zu finden ist. Man darf mit Sicherheit annehmen, daß manche Erfolge der konservativen und auch der chirurgischen Therapie in Wirklichkeit solchen Remissionen zuzuschreiben sind. Darüber hinaus kann sich aus einer echten Hyperthyreose spontan, ohne therapeutischen Eingriff, ein hypothyreotischer Endzustand entwickeln, in dem die Hypersekretion endgültig geschwunden ist und bei anatomisch veränderter Drüse einem Zustand der Unterfunktion Platz gemacht hat. Man hat von ausgetrockneten Hyperthyreosen oder von Basedowkachexie gesprochen, einem Bild

das an die erloschene Akromegalie erinnert bei der die Übersekretion des eosinophilen Adenoms ebenfalls (z. B. durch Blutungen oder durch Übergang in inaktive Zellen) unterdrückt und an ihre Stelle eine Unterfunktion des gesamten Vorderlappens getreten ist. Diese phasenhafte Verlaufsform ist allerdings nur bei der diffusen

Tabelle 4
Differentialdiagnose der hyperthyreoten Struma

| | Hyperthyreose mit diffuser Struma | Hyperthyreose mit knotiger Struma |
|----------------------------------|--|---|
| Lebensalter | frühere Lebensjahrzehnte | spätere Lebensjahrzehnte (etwa 4 —) |
| Beginn | oft abrupt und stürmisch | langsam und unmerklich |
| Verlauf | manchmal von spontanen Remissionen unterbrochen | gleichmäßige Entwicklung ohne Remissionen |
| Endzustand | Endzustand der terminalen spontanen Hypothyreose kommt vor | wird nicht beobachtet |
| Thyreotoxische Krise | kommt vor | wird kaum beobachtet |
| Augensymptome | in der Regel vorhanden | seltener und weniger ausgesprochen |
| Lokale Kompressionserscheinungen | s. Item | oft |
| Grundumsatz | erhöht | in geringem Maß erhöht |

Struma anzutreffen während die Knotenstruma sich viel gleichmäßiger entwickelt. Die Untersuchungen von *Whitesell* und *Blair* haben es wahrscheinlich gemacht, daß der Funktionszustand der Drüse weitgehend von dem Ersatz der aktiv sezernierenden Zellen durch Lymphozyten und fibrotisches Gewebe abhängt. Je reichlicher dieses Gewebe aufzufinden ist, um so geringer sind die toxischen Erscheinungen (erhöhter Grundumsatz, Vorhofflimmern usw.) und um so größer ist die Neigung zu postoperativem Myxödem. Der erfahrene Chirurg läßt die halb bei der subtotalen Pesektion einen etwas größeren Teil der Schilddrüse zurück, wenn sie auf Grund ihres makroskopischen Aussehens (grauere Farbe) an eine reichliche Lymphozyteninfiltration denken läßt. Im Zustand der terminalen Erschöpfung findet sich nach *Graham* reichlich fibrotisches Gewebe neben typischen degenerativen Veränderungen an den noch sezernierenden Zellen.

In der Tabelle 3 ist unter den Knotenstrumen auch das toxische Adenom (das hot adenoma der amerikanischen Literatur) angegeben. Man versteht darunter ein aktiv hypersekretorisches Adenom in einem umgebenden euthyreoten Schilddrusengewebe. Die näheren Umstände sind erst durch die Lokalisationsdiagnostik mittels Jodisotopen überhaupt erkennbar geworden. Es ist mit einem

aktiven eosinophilen oder basophilen Adenom der Hypophyse zu vergleichen. Doch hat sich herausgestellt, daß dieses toxische Adenom der Schilddrüse ein seltenes Vorkommen ist. Viel häufiger ist das Umgekehrte zu finden, daß nämlich blande Adenome in ein hypersekretorisches Gewebe eingebettet sind.

Einer besonderen Erwähnung bedürfen die Rand-Endokrinopathien. *Basis* Zustände von vegetativ nervöser Übererregbarkeit, bei denen man gewisse hyperthyreotische Züge feststellen kann, ohne daß diese aber das Wesen der Erkrankung ausmachen. Die differentialdiagnostische Abgrenzung ist deshalb so besonders wichtig, weil die eingreifenden und so überaus wirksamen Maßnahmen, die uns zur Verfügung stehen, wie die Behandlung mit Radiojod, antithyreoidalen Substanzen und Resektion in solchen Fällen nicht indiziert sind und auch keine Erfolge zeitigen. Diese Behandlungsmethoden also nur in Mißkredit bringen. *Basis* betont die verschiedene psychische Grundhaltung zur Krankheit. Während der vegetativ erregbare Neurotiker die mannigfachen nervösen Symptome als etwas zu seiner eigenen Persönlichkeit Gehöriges ansieht, empfindet der Hyperthyreotiler sein Umgetrieben und Gehetztsein als etwas Fremdes, ihn von außen Anfallendes. Ihm fehlt das Wehleidige und Klagen, er neigt eher zur Disimulation und hält an seiner Arbeit trotz schwindender Kraft noch erstaunlich lange fest. Zur objektiven Differenzierung haben die modernen Methoden des Radiojodtestes und der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods viel beigetragen. Sie haben in einzelnen Fällen, in denen die klinischen Differenzierungsmöglichkeiten versagten und die Grundumsatzbestimmung Grenzwerte ergab, die echte hyperthyreotische Basis erkennen lassen.

Für den Behandlungsplan einer Hyperthyreose wäre es von größter Bedeutung, etwas über die Ätiologie der Erkrankung im einzelnen Falle zu wissen. Leider muß man hier gestehen, daß wir uns noch völlig im dunkeln bewegen. Wir vermuten wohl, daß eine bestimmte, schwer zu erfassende Grundvoranlage bei labilem endokrinen System die Voraussetzung für das Entstehen einer Hyperthyreose ist. Wir kennen ferner eine große Anzahl von auslösenden Faktoren, die dieses Geschehen in Gang setzen. Das eigentliche Wesen der Hyperthyreose ist aber noch nicht erkannt, nur bei zwei Untergruppen, nämlich der künstlich durch Schilddrüsenhormonzufuhr erzeugten Hyperthyreose (der sogenannten Hyperthyreosis factitia) und beim sogenannten heißen Adenom der Schilddrüsen, sind die Zusammenhänge klar. Der seit Sauerbruch soviel diskutierte Schreck-*Basedow* hat durch die Versuche von Eickhoff, dem es gelang, beim Wildkaninchen durch Frettchenjagd eine *Basedow*-Krankheit zu erzeugen, wieder sehr an Interesse gewonnen. Man kann in der Tat bei manchen Hyperthyreotikern ein psychisches Trauma im Beginn der Erkrankung feststellen. Es fragt sich nur, ob es mehr als den Funken bedeutet, der das Pulverfaß zur Explosion bringt. Auch ist zu erwägen, ob nicht bei bereits bestehender latenter Hyperthyreose mit ihrer psychischen Labilität die innere Verarbeitung eines Traumas in abnormer Weise verläuft, so daß die psychische Auslösung nur vorgetauscht, der Kausalzusammenhang in Wirklichkeit aber umgekehrt ist. Die Kriegseignisse, besonders die schweren psychischen Belastungen der Zivilbevölkerung durch den Luftkrieg,

haben die Schrecktheorie nicht bestätigen können. Es ist mehrfach darauf hingewiesen worden, daß die Zahl der Neuerkrankungen in dieser Zeit zurückgegangen und nicht angestiegen ist, so in Deutschland, Frankreich, Belgien und Finnland. Die knappe Ernährung mag hier einen dämpfenden Einfluß ausgeübt haben, da in Danemark, wo die Ernährungssituation günstiger war, ein Ansteigen verzeichnet wurde, das allerdings schon vor dem Kriege eingesetzt hatte. Der Ernährungsfaktor scheint aber wohl insofern eine Rolle zu spielen, als reichliche Ernährung das Zustandekommen der Krankheit begünstigt. In diesem Sinne läßt sich das Ansteigen der Erkrankungszahlen in der Wiederauffütterungsphase nach 1943 verwerten.

Sheets später *Perloff* haben auf einige Fälle hingewiesen, bei denen sich eine Hyperthyreose während oder unmittelbar nach einer akuten Thyreoiditis entwickelte. Die Zusammenhänge sind noch ganz unklar. Am ehesten ist daran zu denken, daß der hyperthyreotische Prozeß aus lokalen in der Schilddrüse geltenden Gründen in Gang kommt. Andere Autoren haben die Vermutung ausgesprochen, daß dem Ausbruch der Hyperthyreose eine Phase der Unterfunktion vorausgehe.

Einer besonderen Erörterung bedarf die Frage nach der hypothalamischen Genese der Erkrankung. Hyperthyreosen, die nach Enzephalitis und nach akuten und chronischen CO Vergiftungen in Erscheinung traten, legen einen Zusammenhang mit pathologischen Zwischenhirnvorgängen nahe. Indessen ist es auch hier fraglich, ob die festgestellten hypothalamischen Läsionen nicht nur die Rolle des auslösenden Faktors spielen. Beweise für einen tieferen Zusammenhang liegen nicht vor. Es fehlt auch noch an der sicheren Kenntnis der anatomischen und physiologischen Zusammenhänge.

Bisher ergaben sich im Tierversuch nur unsichere Möglichkeiten, die Hormonproduktion der Schilddrüse vom Hypothalamus her herabzusetzen. Eine Steigerung der Schilddrüsenfunktion durch Eingriffe am Hypothalamus ist bisher überhaupt nicht bekannt. Erfahrungen an Hirn- insbesondere Hypothalamusverletzten während des Krieges (*Sack*, *Wedler*) ergaben ebenfalls keinen Hinweis für derartige Zusammenhänge. Jedenfalls können wir der Anschauung von *McGavack* bei der Hyperthyreose stehe die Hypophyse unter einer fortgesetzten Stimulierung durch den Hypothalamus, wobei es zu einer anhaltend vermehrten Abgabe des thyreotropen Hormons komme, nicht beipflichten. Einmal ist die vermehrte Peizabgabe des Hypothalamus bei bestehender Hyperthyreose nichts weiter als eine Annahme, die nicht bewiesen ist. Zweitens wissen wir aber mit Sicherheit, daß die Hyperthyreose einschließlich des Vollbildes der Basedowschen Krankheit ihren Ursprung nicht in einer Hyperfunktion des Hypophysenvorderlappens hat. Diese Vorstellung liegt zwar nahe, weil man mit dem thyreotropen Hormon im Experiment einen Zustand erzeugen kann, der weitgehend Ähnlichkeit mit der Basedowschen Krankheit des Menschen hat (Vergrößerung der Schilddrüse, vermehrte Ausschüttung von Schilddrüsenhormon, Gewichtsverlust, Augensymptome, Anstieg des Grundumsatzes usw.). Einen erhöhten Gehalt des Serums an thyreotropem Hormon kann man bei der menschlichen Hyperthyreose aber nicht feststellen. Immerhin könnte dies durch eine besonders schnelle Inaktivierung

aktiven eosinophilen oder basophilen Adenom der Hypophyse zu vergleichen. Doch hat sich herausgestellt, daß dieses toxische Adenom der Schilddrüse ein seltenes Vorkommen ist. Viel häufiger ist das Umgekehrte zu finden, nämlich blande Adenome in ein hypersekretorisches Gewebe eingebettet sind.

Einer besonderen Erwähnung bedürfen die Rand-Endokrinopathien *Basis* Zustände von vegetativ nervöser Übererregbarkeit, bei denen man gewisse hyperthyreotische Züge feststellen kann, ohne daß diese aber das Wesen der Erkrankung ausmachen. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung ist deshalb so besonders wichtig, weil die umfangreichen und so überaus wirksamen Maßnahmen, die uns zur Verfügung stehen wie die Behandlung mit Radiojod, antithyreoidalen Substanzen und Resektion in solchen Fällen nicht indiziert sind und auch keine Erfolge zeitigen. Diese Behandlungsmethoden also nur in Mißkredit bringen. *Basis* betont die verschiedene psychische Grundhaltung zur Krankheit. Während der vegetativ erregbare Neurotiker die mannigfachen nervösen Symptome als etwas zu seiner eigenen Persönlichkeit Gehöriges ansieht, empfindet der Hyperthyreotiker sein Umgetrieben und Gehetztsein als etwas Fremdes, ihn von außen Anfallendes. Ihm fehlt das Wehleidige und Klagen; er neigt eher zur Disziplinierung und hält an seiner Arbeit trotz schwindender Kraft noch erstaunlich lange fest. Zur objektiven Differenzierung haben die modernen Methoden des Radiojodtestes und der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods viel beigetragen. Sie haben in einzelnen Fällen, in denen die klinischen Differenzierungsmöglichkeiten versagten und die Grundumsatzbestimmung Grenzwerte ergab, die echte hyperthyreotische Basis erkennen lassen.

Für den Behandlungsplan einer Hyperthyreose wäre es von größter Bedeutung, etwas über die Ätiologie der Erkrankung im einzelnen Falle zu wissen. Leider muß man hier gestehen, daß wir uns noch völlig im Dunkeln bewegen. Wir vermuten wohl, daß eine bestimmte, schwer zu erfassende Grundveranlagung bei labilem endokrinen System die Voraussetzung für das Entstehen einer Hyperthyreose ist. Wir kennen ferner eine große Anzahl von auslösenden Faktoren, die dieses Geschehen in Gang setzen. Das eigentliche Wesen der Hyperthyreose ist aber noch nicht erkannt, nur bei zwei Untergruppen, nämlich der künstlich durch Schilddrüsenhormonzufuhr erzeugten Hyperthyreose (der sogenannten Hyperthyreosis factitia) und beim sogenannten heißen Adenom der Schilddrüsen sind die Zusammenhänge klar. Der seit *Sauerbruch* soviel diskutierte Schreck-*Basedow* hat durch die Versuche von *Eichhoff*, dem es gelang, beim Wildkaninchen durch Frettchenjagd eine *Basedow*-Krankheit zu erzeugen, wieder sehr an Interesse gewonnen. Man kann in der Tat bei manchen Hyperthyreotikern ein psychisches Trauma im Beginn der Erkrankung feststellen. Es fragt sich nur, ob es mehr als den Funken bedeutet, der das Pulverfaß zur Explosion bringt. Auch ist zu erwägen, ob nicht bei bereits bestehender latenter Hyperthyreose mit ihrer psychischen Labilität die innere Verarbeitung eines Traumas in abnormer Weise verläuft, so daß die psychische Auslösung nur vorgetauscht der Kausalzusammenhang in Wirklichkeit aber umgekehrt ist. Die Kriegereignisse, besonders die schweren psychischen Belastungen der Zivilbevölkerung durch den Luftkrieg,

2 Hinweise zur Symptomatik

Es kann hier nicht der Ort sein auf die vielfältige Symptomatologie der Hyperthyreosen im einzelnen einzugehen. Einen allgemeinen Überblick verschafft eine Tabelle (Williams) die die Häufigkeit der subjektiven und objektiven Krankheitszeichen darstellt (Tab I/3)

| Subjektive Symptome | ° | Objektive Symptome | |
|---------------------------|----|--------------------------------|--------|
| Allgemeine Nervosität | 99 | Tachykardie | ca 100 |
| Hyperhidrose | 91 | Vergrößerung der Schilddrüse | ca 100 |
| Wärmetoleranz | 89 | Hautveränderungen | 97 |
| Herzklopfen | 89 | Tremor | 97 |
| Müdigkeit | 88 | Gewichtsverlust | 85 |
| Gewichtsverlust | 85 | Geräusche über der Schilddrüse | 77 |
| Tachykardie | 82 | Augensymptome | 71 |
| Dyspnoe | 75 | Beinödeme | 35 |
| Allgemeine Körperschwäche | 70 | Thyreokardiopathie | 15 |
| Heißhunger | 65 | Vorhofflimmern | 10 |
| Augenbeschwerden | 54 | | |
| Durchfall | 23 | | |
| Appetitlosigkeit | 9 | | |
| Obstipation | 4 | | |
| Gewichtszunahme | 2 | | |

Typische Hyperthyreosen sind leicht zu erkennen. Um so schwieriger ist aber unter Umständen die Diagnose bei larvierten Formen. Deshalb soll auf einige wichtige Symptome besonders hingewiesen werden.

Neben allgemeiner Unruhe, Herzklopfen und schneller Ermüdbarkeit gehört die Überempfindlichkeit gegenüber Wärme nach der in jedem Fall gefragt werden muß zu den konstanten und sehr charakteristischen Symptomen. Sie ist genau so konstant vorhanden wie die Kälteintoleranz beim Myxödem. Kalte Hände und Füße sprechen sehr gegen das Vorliegen einer Schilddrüsenüberfunktion. Vor allem beobachtet man keinen Wechsel zwischen Kalte und Wärme wie bei vegetativ labilen Personen. Heißhunger kombiniert mit Gewichtsverlust ist ein Kardinalsymptom der Hyperthyreose. Jedoch sind nicht alle Hyperthyreotiker abgemagert. Fettsucht kommt in etwa 4% aller Fälle vor, allerdings nur solange der Appetit gut ist. Verschlechtert sich der Appetit oder kommt es im Verlauf der Krankheit sogar zu einer Anorexie, so geht damit eine schnelle Verschlechterung des allgemeinen Zustandes und eine Gewichtsabnahme einher. Die Anorexie kann sogar den Endzustand der Basedow-Kachexie einleiten. Eine Gewichtsabnahme kann auch durch das Auftreten von Durchfällen verursacht werden, nachdem das Gewicht lange Zeit konstant war. Verbundet sich eine Verschlechterung der Nahrungsaufnahme mit Muskelschwäche, Apathie und myxödematösen Veränderungen an der Haut, so kann die Differentialdiagnose gegenüber der Hypothyreose auf den ersten Blick schwierig sein. Zondek spricht von einer gemischten Hyperthyreose, die hyperthyreotische und hypothyreotische Anzeichen gemeinsam aufweist. In solchen schwierigen Fällen, in denen auch die Grundumsatz- und die Cholesterinbestimmung im Stich lassen, kann man durch die Bestimmung des

des thyreotropen Hormons in der hypersekretorischen Schilddrüse zu erklären sein. In der Tat hat man nachweisen können, daß das thyreotrope Hormon im Gewebe der Kaninchenschilddrüse bei seiner Einwirkung inaktiviert wird (Hanson und Mitarbeiter). Werner und Mitarbeiter konnten jedoch zeigen, daß bei der menschlichen Hyperthyreose keine vermehrte Produktion von thyreotropem Hormon vorliegt, da sie durch die Zufuhr einer kleinen Menge thyreotropen Hormons einen deutlichen Anstieg des Radiojods im Blut erzielen konnten, was völlig unverständlich wäre, wenn vorher schon reichlich endogen gebildetes thyreotropes Hormon zur Verfügung gestanden hätte. Die kleine Menge exogenen thyreotropen Hormons wäre vielmehr in der großen schon vorhandenen verdünnt und somit unwirksam geworden. Umgekehrt konnten sie mit einer großen Menge Thyroxin die Radiojodaufnahme der hyperthyreoten Schilddrüse nicht hemmen, was beim Gesunden durch Bremsung der Hypophyse möglich ist und beim Hyperthyreotiker zu erwarten wäre, wenn die Überaktivität der Schilddrüse hypophysären Ursprungs wäre. Die fehlende Bremsung der Radiojodaufnahme durch Thyreoidin bei der Hyperthyreose kann man geradezu als Diagnostikum für diese Krankheit verwenden (s. S. 144). Dies alles spricht sehr dafür, daß die letzte Ursache der Hyperthyreose entweder in der Schilddrüse selbst liegt oder daß ein anderer, höherer Mechanismus wirksam wird, den wir aber noch nicht fassen können. Man kann sogar sagen, daß die gewöhnlichen humoralen Bindungen, die die Schilddrüse mit der Hypophyse verknüpfen, im Falle der Hyperthyreose unterbrochen sind und daß die Schilddrüse vielmehr aus diesen Bindungen herausgenommen ist. Gerade diese Überlegungen zeigen klar, wie wenig uns im Grunde über das wahre Wesen der Hyperthyreose bekannt ist.

Wir kennen noch einen weiteren Mechanismus, der in manchen Fällen zur Entstehung einer Hyperthyreose Veranlassung gibt. Dies ist die Verabfolgung größerer Jodmengen. Eine solche Jodmedikation steht nicht selten im Anfang einer Basedowschen Krankheit. Bei der Erhebung der Vorgeschichte ist deshalb besonders darauf zu achten. Dabei kann es sich keinesfalls um die geringen Jodmengen handeln, die bei der Vollsalzprophylaxe des endemischen Kropfes zugeführt werden. Diese Mengen liegen in jedem Fall innerhalb der physiologischen Dosen des täglichen Bedarfs, etwa bei 30–40 γ , während sich die normale Jodzufuhr in der Nahrung bei etwa 150–200 γ /Tag bewegt. Schädlich können Jodmengen erst werden, wenn sie in der Größenordnung von mindestens 0,5 mg pro Tag liegen. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Erkenntnis, daß man von der Dauerbehandlung der Hyperthyreose mit Jod keinen Erfolg, höchstens einen Schaden erwarten kann, weitgehend durchgesetzt. Trotzdem findet man unter den praktischen Ärzten noch vielfach Anhänger der Jodtherapie. In den USA ist sie noch weit verbreitet. Für die Entstehung einer Hyperthyreose scheint auch die Jodzufuhr in Expektorationen bei der Lues und Arteriosklerosebehandlung, bei der Verabfolgung von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln, bei Jodanstrichen auf der Haut usw. gelegentlich gefährlich zu sein. Auch die Einatmung von Joddämpfen kann einen auslösenden Faktor darstellen. Der Entstehungsmechanismus der Hyperthyreose ist in solchen Fällen der gleiche wie beim Auftreten eines Jodbasedows nach allzu ausgiebigem präoperativem Plummern.

II Hinweise zur Symptomatik

Es kann hier nicht der Ort sein auf die vielfältige Symptomatologie der Hyperthyreosen im einzelnen einzugehen. Einen allgemeinen Überblick verschafft eine Tabelle (Williams) die die Häufigkeit der subjektiven und objektiven Krankheitszeichen darstellt (Tab. I/3)

| Subjektive Symptome | % | Objektive Symptome | % |
|---------------------------|----|--------------------------------|---------|
| Allgemeine Nervosität | 99 | Tachykardie | ca. 100 |
| Hyperhidrose | 91 | Vergrößerung der Schilddrüse | ca. 100 |
| Warmeintoleranz | 89 | Hautveränderungen | 97 |
| Herzklopfen | 89 | Tremor | 97 |
| Müdigkeit | 88 | Gewichtsverlust | 85 |
| Gewichtsverlust | 85 | Geräusche über der Schilddrüse | 77 |
| Tachykardie | 83 | Augensymptome | 71 |
| Dyspnoe | 75 | Beinödeme | 35 |
| Allgemeine Körperschwäche | 70 | Thyreokardiopathie | 15 |
| Heißhunger | 65 | Vorhofflimmern | 10 |
| Augenbeschwerden | 54 | | |
| Durchfall | 23 | | |
| Appetitlosigkeit | 9 | | |
| Obstipation | 4 | | |
| Gewichtszunahme | 2 | | |

Typische Hyperthyreosen sind leicht zu erkennen. Um so schwieriger ist aber unter Umständen die Diagnose bei larvierten Formen. Deshalb soll auf einige wichtige Symptome besonders hingewiesen werden.

Neben allgemeiner Unruhe, Herzklopfen und schneller Ermüdbarkeit gehört die Überempfindlichkeit gegenüber Wärme nach der in jedem Fall gefragt werden muß zu den konstanten und sehr charakteristischen Symptomen. Sie ist genau so konstant vorhanden wie die Kalteintoleranz beim Myxödem. Kalte Hände und Füße sprechen sehr gegen das Vorliegen einer Schilddrüsenüberfunktion. Vor allem beobachtet man keinen Wechsel zwischen Kalte und Wärme wie bei vegetativ labilen Personen. Heißhunger kombiniert mit Gewichtsverlust ist ein Kardinalsymptom der Hyperthyreose. Jedoch sind nicht alle Hyperthyreotiker abgemagert. Fettsucht kommt in etwa 4% aller Fälle vor, allerdings nur solange der Appetit gut ist. Verschlechtert sich der Appetit oder kommt es im Verlauf der Krankheit sogar zu einer Anorexie, so geht damit eine schnelle Verschlechterung des allgemeinen Zustandes und eine Gewichtsabnahme einher. Die Anorexie kann sogar den Endzustand der Basedow-Kachexie einleiten. Eine Gewichtsabnahme kann auch durch das Auftreten von Durchfällen verursacht werden, nachdem das Gewicht lange Zeit konstant war. Verbindet sich eine Verschlechterung der Nahrungsaufnahme mit Muskelschwäche, Apathie und myxödematösen Veränderungen an der Haut, so kann die Differentialdiagnose gegenüber der Hypothyreose auf den ersten Blick schwierig sein. Zondek spricht von einer gemischten Hyperthyreose, die hyperthyreotische und hypothyreotische Anzeichen gemeinsam aufweist. In solchen schwierigen Fällen, in denen auch die Grundumsatz- und die Cholesterinbestimmung im Stich lassen, kann man durch die Bestimmung des

eiweißgebundenen Jods und den Zweiphasen Radiojodtest Klarheit verschaffen. Durch eine genaue Untersuchung des Jodumsatzes in der Peripherie ist eine Jodfehlwertung auszuschließen.

Herzklopfen und allgemeine nervöse Unruhe sind bei der echten Hyperthyreose in bemerkenswerter Weise konstant und gleichmäßig zu beobachten, während die Pulsfrequenz bei der bloßen Labilität des vegetativen Systems in bekannter Weise in einer Phase der Entspannung oder während des Schlafes absinkt und die Unruhe nachläßt. Zum letzteren Syndrom gehört noch *Parade* auch die respiratorische Arrhythmie, die man bei der echten Basedowschen Krankheit nicht findet.

Die Augensymptome sind ein sehr konstantes Anzeichen der Hyperthyreose. Die Intensität ihrer Ausbildung geht aber keineswegs parallel zur Schwere der Erkrankung. Bei der diffusen Struma sind sie weit häufiger als bei der knotigen. Sie können einseitig ausgebildet sein. Nach erfolgreicher Behandlung der Hyperthyreose ist es die Regel, daß sie zurückgehen; sie können aber auch bestehen bleiben und sich sogar verschlimmern, so daß sie manchmal als Residuum einer abgelaufenen hyperthyreoten Phase zurückbleiben. Dies letztere ist der Fall, wenn es sich nicht nur um eine Lidretraktion und einen Lagophthalmus, sondern um einen echten Exophthalmus, also eine Vorrücklagerung der Augen handelt (siehe unter maligner Exophthalmus 1). Eine Verschlimmerung ist besonders dann zu erwarten, wenn der hyperthyreote Zustand schnell und abrupt beendet wird. Man muß im Auge behalten, daß man einen Exophthalmus auch bei anderen Krankheiten, z. B. bei erhöhtem Hirndruck und Hypertension beobachten kann. Bei einseitigem Exophthalmus ist auch an einen Orbitaltumor zu denken.

Von den Lokalzeichen über der Schilddrüse ist ein fühlbares Schwirren und ein Geräusch für die Diagnose der Überfunktion besonders wertvoll. Das letztere ist oft festzustellen als das erstere. Es hat einen hohen diagnostischen Wert, wenn es über dem oberen Schilddrüsenpol zu hören ist und sich sowohl über die Systole wie die Diastole erstreckt, insbesondere bei der Beurteilung des Therapieerfolges.

3 Verwendung von Jod bei der Behandlung der Hyperthyreose

Wir erwähnten schon, daß man in zweifelhaften Fällen von Hyperthyreose die Jodverabreichung in Form von Lugolscher Lösung zu diagnostischen Zwecken verwenden kann. Die Wirkung tritt mit hoher Konstanz ein und erstreckt sich fast immer auf alle Krankheitszeichen. Unruhe, Hitzegefühl, Tachykardie und Tremor schwinden in eindrucksvoller Weise. Das Gewicht steigt an. Der Grundumsatz fällt gesetzmäßig zur Norm ab (etwa um 3–4% täglich) und erreicht das überhaupt erzielbare Minimum im Laufe von 10–14 Tagen. Diese Besserung läßt sich auch mit anderen Laboratoriumsmethoden feststellen. So steigt z. B. das Cholesterin an, während das an Eiweiß gebundene Hormonjod im engeren Sinne (BEI) im Blut abfällt. Die Wirkung ist jedoch nicht von Dauer. Nach Absetzen der Jodtherapie treten die früheren Erscheinungen im Verlaufe von 2–3 Wochen wieder ein, in manchen Fällen auch schon vorher. Die Zahl der Kranken, die über

haupt nicht anspricht ist allerdings gering. Da aber auch Verschlummerungen nach Beendigung des Versuches beobachtet werden hat man diesen diagnostischen Versuch ganz zugunsten des Versuches mit Methylmercaptomidazol verlassen.

Demgegenüber ist die Dauerbehandlung der Schilddrüsenerkrankungen mit Jod, die ja ein uralter Bestandteil der Volksmedizin ist, ganz anders zu beurteilen. So gut die Wirkung bei der Behandlung des endemischen Kropfes (hier mit kleinsten Dosen, die nur Bruchteile eines mg betragen!) sein kann, so wenig überzeugend ja gefährlich ist sie bei der Hyperthyreose. Trotzdem wird sie von Zeit zu Zeit immer wieder empfohlen, besonders seit die Plummer'sche Entdeckung der praoperativen Jodtherapie die Vorzüge einer kurzdauernden Jodbehandlung erkennen ließ. In den USA wird sie auch heute noch viel angewandt. Auf die Dauer vermag diese Therapie weder mit großen noch mit kleinen Dosen etwas zu leisten. Nicht nur daß die Symptome der Hyperthyreose nach einiger Zeit wiederkehren, es kann vielmehr zu einer Verschlummerung und zu dem gefürchteten Umschlag zum Jodbasedow mit dem Abgleiten in die thyreotoxische Krise kommen. Unter 42 Patienten mit einer Schilddrüsenüberfunktion sah Lane 24mal eine eindeutige Verschlechterung nach fluchtiger Besserung. Aus diesem Grunde ist auch die praoperative Jodvorbereitung stets von gewissen Gefahren begleitet gewesen, die eine besonders genaue Überwachung des Kranken in dieser Phase notwendig machen, wobei es gilt, den richtigen Zeitpunkt zur Operation nicht zu versäumen. Unter Umständen kommt die Katastrophe aber ganz überraschend. Deshalb stellt die kombinierte Vorbehandlung mit antithyreoidalen Substanzen und Jod einen so bedeutenden Fortschritt dar. Regionale und geographische Unterschiede, welche die verschiedene Art des Ansprechens bedingen, spielen gerade hier eine große Rolle. So ist es auffällig, daß in den USA (trotz relativ häufiger Jodmedikation) ebenso wie in Süddeutschland und Österreich der kritische Umschlag selten ist, während er uns in Nord- und Westdeutschland durchaus geläufig ist.

Während dieser Jodbehandlung erfährt die Schilddrüse eine charakteristische anatomische Umwandlung. Die Drüse wird kleiner und fester in der Konsistenz. Dabei kommt es zu einer vermehrten Speicherung von Kolloid. Das histologische Bild der Epithelien nähert sich dem einer ruhenden Drüse.

Wenn auch die Abgabe des Schilddrüsenhormons durch die Jodabgabe gebremst wird, so wird das bereits im Blut vorhandene Hormon durch das Jod in keiner Weise beeinflußt. Exogen zugeführtes Schilddrüsenhormon wird nicht neutralisiert oder unwirksam gemacht, sondern behält seine volle Wirkung.

Die anfängliche Besserung der klinischen Symptome und der Abfall des Grundumsatzes hat viel Ähnlichkeit mit den Folgen des Hormonentzuges nach künstlich herbeigeführter Hyperthyreose sowie auch mit dem Abfall der Grundumsatzwerte und dem Rückgang des gesamten klinischen Bildes nach Hormonentzug bei der vorher substituierten Hypothyreose. Einen ganz ähnlichen Kurvenverlauf findet man auch nach subtotaler Schilddrüsenresektion. Starr, Segall und Means haben daraus mit Recht den Schluß gezogen, daß unter der Jodwirkung die Abgabe des Schilddrüsenhormons aus der Drüse absinkt oder aufhört, daß

aber das bereits im Blut und Gewebe vorhandene Hormon in seiner Wirkung nicht beeinträchtigt wird

Der Mechanismus der Jodwirkung ist im pharmakologischen Abschnitt S 82 erörtert

Dosierung

Thompson hat sehr genaue Untersuchungen über die minimale und optimale Dosierung angestellt. Dabei zeigte sich, daß die ursprünglich von Plummer im Jahre 1923 angegebene Dosis weit über derjenigen liegt, mit der man bereits einen kompletten Effekt erzielen kann. Diese letztere liegt bei 6 mg Jod täglich. Dies entspricht 4–5 Tropfen der deutschen und etwa einem Tropfen der amerikanischen Lugol-Lösung. Durch Erhöhung der Dosis kann man den Effekt nicht verbessern. Unterhalb dieser Dosis ist die Wirkung aber unzureichend. Bis zu einem gewissen Grade hängt die Dosis auch von der Größe der Struma ab, insofern als große Strumen auch einer höheren Jodmenge zur Erzielung eines ausreichenden Effektes bedürfen. Mit höheren Gaben als 6 mg täglich läßt sich nicht mehr erreichen. In der Praxis der präoperativen Vorbereitung ist es noch immer üblich, weit höhere Dosen zu verwenden. Ein Vergleich mit der zur Kropfprophylaxe notwendigen Dosis von etwa 0,1 mg zeigt, daß die therapeutische Dosis das 60fache beträgt. Ein weiterer Hinweis darauf, daß der Wirkungsmechanismus ein ganz anderer sein muß.

Die Form der Darreichung ist nicht von Bedeutung. Intravenös gegeben, wirkt das Jod ebenso gut wie oral. Die Wirkungsweise ist auch nicht von der chemischen Bindung abhängig. Wesentlich ist nur der Jodgehalt, gleichgültig, ob es sich um Lugol'sche Lösung, Kaliumjodid, Endojodin oder Dijodtyrosin handelt. Einen Überblick über den Jodgehalt der verschiedenen Anwendungsformen gibt die Tabelle II im pharmakologischen Abschnitt S 82.

4 Die Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen

Bis zum Jahre 1943 stand als einzige wirksame erprobte Behandlung einer ausgeprägten Hyperthyreose die subtotale Schilddrüsenresektion zur Verfügung. Von der Röntgenbestrahlung, die in ihrer Wirkung immer unsicher war, wollen wir hier absehen. Die erste Arbeit über die Radiojodbehandlung war eben erst im Jahr zuvor erschienen (Hertz und Roberts 1942). 1943 veröffentlichte Astwood mit seinen Mitarbeitern seine Arbeiten über die Wirksamkeit antithyreoidaler Substanzen und führte sie im gleichen Jahr mit einer weiteren Arbeit in die Therapie der Hyperthyreose ein. Man erkannte bald, daß es mit großer Sicherheit gelingt, die Anzeichen der Überfunktion bei der echten Hyperthyreose zum Verschwinden zu bringen. Inzwischen ist bereits eine kaum zu übersehende Literatur über diese wichtige Behandlungsmethode erschienen. Zuerst standen die toxischen Nebenerscheinungen naturgemäß im Vordergrund des Interesses. Jetzt, nachdem man die Erfahrungen eines größeren Zeitraumes überblickt, handelt es sich im wesentlichen um die Abgrenzung der Indikation gegenüber

den beiden anderen konkurrierenden Behandlungsmethoden der Thyreoidektomie und der Radiojodbehandlung

Da wir die Ursache der Hyperthyreose von seltenen Ausnahmen abgesehen nicht kennen und wir somit keine etiologische Therapie treiben können muß das Ziel der Behandlung sein die Überfunktion der Schilddrüse und ihre Folgen zunächst zu beseitigen was fast immer rasch und sicher gelingt um durch eine Dauermedikation mit herabgesetzter Dosis diesen Zustand womöglich zu erhalten Dies letztere ist schon wesentlich schwieriger aber zweifellos in einem gewissen Prozentsatz der Fälle möglich

a) Wahl der antithyreoidalen Substanz

Wie im pharmakologischen Abschnitt (S. 94ff) dargelegt steht zur Behandlung eine ganze Reihe wirksamer Substanzen zur Verfügung die alle die Schilddrüsenfunktion herabsetzen gleichzeitig aber auch die Neigung haben die Schilddrüse hyperplastisch zu vergrößern wenn sie im Übermaß gegeben werden Zwei Gruppen antithyreoidaler Stoffe haben klinische Bedeutung Die eine (Rhodanid Kalium perchlorat) hemmt den Eintritt von Jod in die Schilddrüsenzelle während die andere (Thioharnstoff mit seinen Verwandten) die Hormonsynthese verhindert In beiden Fällen erfolgt die Vergrößerung der Schilddrüse durch den Kompressionsversuch des Hypophysenvorderlappens sobald die Schilddrüse in den hypothyreotischen Funktionsbereich eintritt (bei hypophysenlosen Tieren bleibt die Kropfbildung aus!) Im ersten Falle ist sie durch Angebot reichlicher Jodmengen im zweiten Falle nur durch Zufuhr des Schilddrüsenhormons selbst zu unterdrücken

Eine Übersicht über die relative Wirksamkeit einiger gebräuchlicher Stoffe ist in Tabelle 5 gegeben wobei die Wirksamkeit von Thiouracil als Bezugsbasis (= 1) benutzt wurde

Tabelle 5
Relative Wirksamkeit einiger antithyreoidaler Substanzen

| Präparat | Therapeutische Aktivität etwa | Tagesdosis in mg | | Toxische Nebenwirkungen |
|--------------------------------|-------------------------------|------------------|--------|-------------------------|
| | | Initial | Dauer | |
| Thiouracil | 10 | 400—600 | 50—100 | 12 |
| Methylthiouracil | 15 | 200—400 | 25—200 | 8 |
| Propylthiouracil | 15 | 150—400 | 25—150 | 4 |
| Jodthiouracil | 10 | 300—400 | 50—200 | 5 |
| Merkaptoimidazol | 5 | 80 | 20—40 | 6 |
| Methylmerkaptoimidazol | 30 | 20—80 | 3—20 | 2—4 |
| Carbathoxy Mercazol | 30 | 15—60 | 10—20 | 2—4 |
| Dimethylolmercaptobenzimidazol | | 250 | 25—75 | |

Bei der Wahl des Präparates sind 4 Faktoren zu berücksichtigen 1 die Stärke der Wirkung 2 die Schnelligkeit des Eintrittes der Wirkung 3 die Zuverlässigkeit und 4 die Häufigkeit unerwünschter Nebeneffekte

Die zunächst verwendeten Stoffe, den Thiourastoff und das Thiouracil hat man in den darauffolgenden Jahren wegen ihrer unangenehmen Nebenwirkungen wieder verlassen. Das Thiouracil ist sehr eingehend untersucht worden, daher auch seine Verwendung als Standardsubstanz in der Tabelle 5. Die tägliche Dosis mit der man regelmäßig eben eine Hypothyreose erzeugen kann liegt zwischen 200 und 500 mg, oft höher, die Erhaltungsdosis zwischen 50 und 200 mg, wobei sich wie erwähnt beträchtliche individuelle Unterschiede ergeben. Auch das in Frankreich viel verwandte Aminothiozol hat sich in Deutschland nicht durchsetzen können.

Die besten Erfolge erzielt man zweifellos mit Methylthiouracil, Propylthiouracil und Merkaptoimidazol sowie auch mit dem neuerdings verwandten Neomercazol. Mit allen kann man eine verschieden schnelle, aber sichere Beseitigung der hyperthyreotischen Erscheinungen erreichen. Geographische und regionale Unterschiede müssen auch hier berücksichtigt werden, im allgemeinen benötigt man in Süddeutschland etwas höhere Dosen als in Nord- und Westdeutschland. Folgende Hinweise seien zur Charakterisierung der meistgebrauchlichen Substanzen gegeben.

b) Methylthiouracil

Während man bei Verwendung des Thiouracils eine Tagesdosis von etwa 400 mg benötigt, kommt man bei Methylthiouracil meist mit einer kleineren Dosis aus. Sie liegt je nach Größe der Struma zwischen 200 und 400 mg. Es ist wirksamer als Propylthiouracil, aber weniger wirksam als Merkaptoimidazol. Man verteilt die Gesamttagesmenge auf 3–4 Einzelgaben. Viele Schilddrüsenthérapeuten haben Methylthiouracil zugunsten des Propylthiouracils — vielleicht unberechtigterweise — verlassen, da es etwas weniger gut verträglich ist als das letztere. Die Häufigkeit unerwünschter Reaktionen wird mit 8% angegeben. Wir selbst konnten in einem Krankengut von 47 mit Methylthiouracil behandelten Patienten 6mal leichte Nebenerscheinungen feststellen. Zu einer ernsten Reaktion kam es in keinem Fall. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 50 und 200 mg täglich, meist bei 125 mg. Die Wirkung tritt zuverlässig und konstant ein.

c) Propylthiouracil

Propylthiouracil ist die antithyreoidale Substanz, die zur Zeit wohl die weiteste Verwendung gefunden hat. Dies hängt mit ihrer relativen Ungiftigkeit zusammen, da nur in 2–4% aller Fälle unerwünschte Nebenerscheinungen auftreten. Die Bildung von Agranulozytosen wurde beobachtet, ist aber ungewöhnlich. Die relative Wirksamkeit liegt bei 1,5, die Tagesdosis zwischen 150 und 300 mg und wird wie üblich auf 3–4 Einzelgaben verteilt. Oft ist die Reaktion nicht ausreichend, so daß man auf 400 mg ansteigen muß. Die Zeit, die bis zum Eintritt der Wirkung verstricht, ist länger als bei Methylthiouracil, sie dürfte zwischen 10 und 30 Tagen liegen. Bis zur Erzielung eines euthyreoten Zustandes vergehen in schwereren Fällen 2–3 Monate. Ist der Grundumsatz auf normale Werte gesenkt, so reduziert man wie üblich die Dosis. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 25 und 150 mg pro Tag.

Daß man mit relativer Sicherheit auch wesentlich höhere Dosen verabfolgen kann zeigten kürzlich *Bartels* und Mitarbeiter. Sie gaben 600 bis 1000 mg täglich. Dabei fanden sie allerdings Nebenreaktionen in 3% beobachteten aber niemals einen ernsthaften Zwischenfall. Wie gewöhnlich sprachen adenomatöse Schilddrüsen nicht besonders gut an, sehr gut dagegen diffus vergrößerte Strumen. Die Besserung tritt bei solch hoher Dosierung auch bei Propylthiouracil schnell und überzeugend ein, sie ist deshalb bei hyperthyreotischen Kardiopathien, bei denen es auf schnelle Besserung ankommt, besonders geeignet. Für gewöhnlich bleibt man aber bei der angegebenen niedrigen Dosis, da diese gerade den Vorteil besonders seltener Nebenwirkungen hat.

d) 1 Methyl 2 Merkaptoimidazol

(Favistan, Methimazol, Tapazol)

Das Methylmerkaptoimidazol, das 1949 von *Stanley* und *Astwood* in die Therapie eingeführt wurde, ist unter den bisher bekannten antithyreoidalen Substanzen diejenige Droge, die besonders schnell und intensiv wirkt. Die relative Wirksamkeit liegt bei 30. Die übliche Dosis beträgt 20–80 mg täglich in 3–4 Einzelgaben. Bei großen Strumen kann man auf 100 mg heraufgehen, ebenso wenn die Wirkung nach Ablauf von 1 bis 2 Wochen nicht einsetzt. Größere Dosen sind öfter als kleinere von unerwünschten Nebenerscheinungen begleitet, sie sind aber kaum nötig, da der Erfolg fast immer sehr prompt einsetzt. Die thyreotoxischen Symptome schwinden schneller als bei Verabfolgung von Propylthiouracil. Man kann damit rechnen, daß sie in 20–30 Tagen beseitigt sind. Dies kann wie erwähnt von besonderer Bedeutung bei Kardiopathien bei der Operationsvorbereitung und auch bei älteren Personen sein. Die erste Besserung sieht man innerhalb einer Woche, 95% der Patienten sind nach Ablauf von 5 Wochen euthyreotisch. Nach erfolgter Einstellung geht man langsam, je nach Situation, auf die Erhaltungsdosis über, die bei 20 bis 20 mg pro Tag liegt. Die Dauerbehandlung muß ebenso lange wie bei den anderen antithyreoidalen Substanzen fortgesetzt werden. Regionale Unterschiede in der Empfindlichkeit kommen möglicherweise vor. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen des Methylmerkaptoimidazol ist bei der angegebenen Dosierung gering. Man darf sie mit 2–4% veranschlagen. Ernsthafteste Zwischenfälle wie etwa das Auftreten einer Agranulozytose gehören zu den Seltenheiten. Insgesamt werden Einwirkungen auf das Knochenmark einschließlich leichter Formen in 0,2 bis 0,5% der Fälle gefunden.

Günstig scheint auch nach neueren Untersuchungen (*Doniach*) das Neomercazol (2 Carboxy Mercaptoimidazol) sowohl hinsichtlich der Schnelligkeit des Eintritts der Wirkung wie der Seltenheit von Nebenwirkungen zu sein. Ob es gegenüber dem Methylmerkaptoimidazol Vorteile bietet, steht noch nicht fest. In Deutschland liegen noch wenig Erfahrungen vor. Die Initialdosis liegt zwischen 15 und 60 mg im Mittel etwa bei 40 mg (*McGavack* und Mitarbeiter). Die ersten Zeichen der Besserung treten nach etwa 10 Tagen auf. Bis zum Schwinden der hyperthyreotischen Erscheinungen vergehen im Mittel 38 Tage. Leichte Nebenerscheinungen werden in etwa 4% der Fälle beobachtet. (Literatur: *Beierwaltes*, *Bartels* und *Sjogren*, *Klein* und *Wiedemann*, *Chevelley* es *Bartels*, *Doniach*, *Fraser* und *Garrod*).

c) Jodthiouracil

Die Hoffnung, die man nach der Synthese der Halogenthiouracile durch *Barett Goodman und Durrmar* (1948) auf das Jodthiouracil gesetzt hatte hat sich leider nicht erfüllt. Ursprünglich hatte man geglaubt durch die Einführung von Jod in das Thiouracilmolekül einen Stoff in Händen zu haben der gute antithyreoidale aber nur geringe kropferzeugende Eigenschaften aufwies. Schon Tierversuche haben diese Annahme nicht bestätigt (*van der Laan und Caplan*). Bei der Behandlung der Hyperthyreose kommt es zwar zunächst entsprechend dem Jodgehalt der Verbindung zu einer Besserung des Zustandes. Ein euthyreoter Zustand läßt sich aber kaum erzielen (*Bartels*). Dies ist bereits aus der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen bekannt wenn vorher oder gleichzeitig Jod verabfolgt wird. Die Dejodierungsversuche von *E. Klein* haben gezeigt daß im Grunde nur das sich abspaltende Jod wirksam ist. Diese Abspaltung verläuft bei der Hyperthyreose allerdings besonders schnell. Das Präparat bietet also keines falls einen Vorteil gegenüber den eigentlichen antithyreoidalen Substanzen. Es ist in den USA unter dem Namen Itrumil im Handel und ist allenfalls bei kleinen diffusen Strumen zu verwenden. *Starr* und Mitarbeiter verwandten es an einem kleinen Krankengut vorwiegend zur Vorbereitung zur Operation mit einer Tagesdosis zwischen 200 und 400 mg. Die Erhaltungsdosis bei langdauernder Behandlung soll bei etwa 50 mg pro Tag liegen.

Beim Vergleich antithyreoidaler Substanzen scheidet von vornherein das Thiouracil aus. Es ist zwar zuverlässig in der Wirkung aber zu toxisch. Das Methylmerkaptoimidazol wirkt schnell und intensiv desgleichen das Methylthiouracil aber nicht in gleichem Maße wie das Methylmerkaptoimidazol. Dem gegenüber wirkt Propylthiouracil wesentlich langsamer und milder es ist aber weniger zuverlässig bei der Druerenstellung. Es hat dagegen bei der angegebenen Dosierung den Vorteil sehr geringer Nebenwirkungen. Im übrigen ist die Gefahr ernster Nebenreaktionen bei den übrigen angeführten Substanzen bei vorsichtiger Dosierung auch nicht beträchtlich. Wenn man von einer antithyreoidalen Substanz verlangt daß sie erstens die Hormonsynthese in zuverlässiger Weise hemmt zweitens wenig unerwünschte Nebenerscheinungen hervorruft und drittens nur in geringem Maße die Ausbildung einer Schilddrüsenhyperplasie und eines Exophthalmus begünstigt so muß man feststellen daß zur Zeit das Methylmerkaptoimidazol bzw. Neomercazol wohl den geeignetsten Stoff darstellt. Man darf also sagen daß die Reihenfolge der antithyreoidalen Substanzen in bezug auf die klinische Verwendbarkeit die folgende ist. An erster Stelle steht Methylmerkaptoimidazol sodann folgen Merkaptoimidazol Methylthiouracil Propylthiouracil Jodthiouracil und Thiouracil.

f) Die Initialbehandlung

Ist die Wahl der antithyreoidalen Substanz getroffen so beginnt die Initialbehandlung die man in vielen Fällen ambulant durchführt wobei der Patient seiner gewohnten Beschäftigung nachgehen kann. Dies ist aber nur möglich wenn seine Zuverlässigkeit bekannt ist. Ist die notwendige Zusammenarbeit

zwischen Arzt und Patient nicht gewährleistet oder handelt es sich um einen ernsteren Zustand so ist die Behandlung stationär durchzuführen was sich in diesem Falle auch wegen der fortlaufenden Laboratoriumskontrollen empfiehlt. Bettruhe ist nicht erforderlich. Im Gegenteil soll man den agilen oft auch erregten Patienten eine ausreichende Bewegung gestatten. Nur bei schweren Krankheitszuständen mit allgemeiner Erschöpfung und besonders beim Vorliegen von kardialen Komplikationen ist Bettruhe notwendig.

Bei der Wahl der Tagesdosis ist die Größe der Struma und die Schwere der toxischen Erscheinungen zu berücksichtigen. Die Dosis soll besonders bei großen diffusen Strumen keinesfalls zu klein sein. Jedenfalls müssen im Laufe der Initialbehandlung alle toxischen Zeichen zuverlässig schwinden, andernfalls kann man nicht mit einer anhaltenden Besserung rechnen.

Die Tagesdosis unterteilt man in mehrere Einzeldosen, da die antithyreoidalen Substanzen schnell aus dem Körper ausgeschieden werden. Dies gilt besonders für das Propylthiouracil, etwas weniger für das Merkaptopimidazol und seine Abkömmlinge.

Die Initialbehandlung mit relativ hohen Dosen findet ihren Abschluß, wenn die toxischen Zeichen geschwunden sind. Dabei soll man den Grundumsatz (als wichtigste Laboratoriumsmethode) nicht unter $\pm 0\%$ des Sollwertes sinken lassen. Wie noch zu erörtern soll er sich in einem Niveau zwischen 0 und $+10\%$ halten. Nur so ist eine Vergrößerung der Schilddrüse zu vermeiden. Hat man die Möglichkeit, das eiweißgebundene Jod im Serum zu bestimmen, so ist ein Wert von $6\gamma\%$ aber möglichst nicht darunter anzustreben.

Handelt es sich um einen ursprünglich ernsten Zustand mit hohem Grundumsatz, so tritt die Besserung zwar schnell und in erstaunlichem Ausmaß ein, im ganzen wird es aber doch länger dauern, bis der euthyreote Zustand erreicht ist.

Das Schwinden der hyperthyreotischen Symptome bei unbehandelten Kranken erfolgt im Beginn der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen in ähnlicher Weise wie es bereits für die Behandlung mit Jod geschildert wurde. Ganz anders ist aber der Verlauf, wenn bereits eine Jodbehandlung vorausging. Die Wirkung tritt in diesem Fall verzögert ein, und zwar ist dieses schlechte Ansprechen um so deutlicher, je länger die vorherige Jodbehandlung durchgeführt wurde. Unter Umständen muß man mehrere Monate auf einen Erfolg warten. Beim Überwechseln von der Jodbehandlung zur Therapie mit antithyreoidalen Substanzen sind sogar vorübergehende Verschlimmerungen beobachtet worden, die nur so zu erklären sind, daß das unter der Jodbehandlung in gesteigertem Maß gespeicherte Hormon unter dem Einfluß der antithyreoidalen Substanzen freigesetzt und in die Blutbahn ausgeschüttet wird. Eine Aktivierung der thyreotropen Vorderlappenfunktion mag dabei eine Rolle spielen. Es dauert deshalb eine geraume Zeit, bis diese Hormonmengen aufgebraucht sind. In schweren Fällen soll man deshalb das Jod nur allmählich durch die antithyreoidalen Substanzen ersetzen, während in leichteren auch ein abrupter Wechsel der Behandlung nicht allzu gefährlich ist. Jedenfalls sieht man, welche ernsten Konsequenzen eine Jodbehandlung der Hyperthyreose haben kann, so daß man von Ausnahmen abgesehen am besten ganz auf sie verzichtet.

Hier wird der Unterschied zwischen normaler und hyperthyreotischer Drüse klar. Obschon bei der Hyperthyreose das Hormon schnell gebildet wird, wird es aber auch schnell in die Blutbahn abgegeben, so daß die Hormonspeicher gering sind. Bei der jodvorbehandelten Drüse sind die Speicher groß. Die Hormonabgabe wird deshalb nur langsam unterdrückt. Dies gilt in gleicher Weise für den hyperthyreotischen Knotenknopf wie für die normale Drüse.

Aus diesem Grunde können wir dem Vorschlage *McGavack's* in der zweiten Phase der Initialbehandlung, kleine Joddosen täglich zu verabfolgen, nicht folgen. Sie sollen nach seinem Vorschlag bei wenigen Milligramm Jod, etwa 5–6 Tropfen Lugolscher Lösung liegen. Er beginnt mit dieser Behandlung, sobald der Grundumsatz auf $+20\%$ und darunter abgesunken ist und setzt sie noch einige Wochen nach Absetzen der Dauerbehandlung fort. — Die zusätzliche Thyroxinbehandlung bei eintretender Vergrößerung der Schilddrüse wird im nächsten Abschnitt besprochen.

g) Beurteilung der Wirkung antithyreoidaler Substanzen

Die sorgfältige Beobachtung und Beurteilung der Wirkung antithyreoidaler Substanzen während der Einstellung ist aus zwei Gründen von Bedeutung. Einmal gibt sie die Möglichkeit, das Abgleiten in hypothyreote Zustände mit all seinen Konsequenzen zu vermeiden; andererseits erlaubt sie schon während der Einstellung in gewissen Grenzen eine Voraussage über den mutmaßlichen Erfolg. Gerade der erste Punkt läßt es als wünschenswert und sogar notwendig erscheinen, nicht nur die klinische Besserung — so aufschlußreich und eindrucksvoll sie ist — festzustellen, sondern auch einige Laboratoriumsmethoden herananziehen, da die eingetretene Hypothyreose sich klinisch erst nach Wochen und Monaten manifestiert, während sie sich mit den Methoden des Laboratoriums schnell fassen läßt.

Fast immer kommt es sehr bald nach Einsetzen der Behandlung gewöhnlich zwischen dem 3. und 8. Tag zur Besserung der subjektiven Symptome der Erregung und Restlosigkeit, der Schlaflosigkeit und des Schwitzens. Der Heißhunger schwindet. Das Allgemeinbefinden bessert sich.

Objektiv läßt sich meist am Ende der ersten Woche ein Sistieren der Gewichtsabnahme mit nachfolgender langsamer Gewichtszunahme feststellen. In unserem eigenen Krankengut erfolgte innerhalb von 7 Wochen eine Gewichtszunahme von $\approx 4\%$. Zur völligen Normalisierung des oft stark reduzierten Gewichtes bedarf es aber meist mehrerer Monate. Zeitlich folgt das Aufhören des Schwitzens dem Absinken der Pulsfrequenz. Gerade die Pulsfrequenz und die Erniedrigung der Blutdruckwerte sind für die Beurteilung der Wirkung von großer Wichtigkeit. Ihr Absinken wird in der zweiten und dritten Woche deutlich. Bis zur endgültigen Normalisierung können aber Wochen und Monate vergehen. In der zweiten bis vierten Woche erfolgt meist auch die Regularisierung des Herzrhythmus, wenn Vorhofflimmern und absolute Arrhythmie vorlagen.

Die größte praktische Bedeutung bei der Beurteilung der objektiven Krankheitszeichen hat auch hier die Grundumsatzbestimmung. Bei klinischer

Einstellung ist sie bis zur Normalisierung 1–2 mal wöchentlich durchzuführen. Das Absinken der Grundumsatzwerte unter den Nullwert ist zu vermeiden. Ist dies aber eingetreten, so läßt sich der Grundumsatzwert durch Reduktion der Dosis wieder heben. Eine endgültige Einstellung der Werte zwischen 0 und +10% ist anzustreben. Die Zeit, die bis zur Normalisierung des Grundumsatzes verstreicht, hängt von mehreren Faktoren ab, z. B. vom verwendeten Präparat und von der Dosis. In 67 eigenen Fällen von Hyperthyreose vergingen bei Verwendung von Methylthiouracil in einer Dosis von 300 bis 400 mg/Tag im Durchschnitt 60 Tage. Bei Verwendung von Methylmerkaptoimidazol dauerte es im Durchschnitt nur 15–30 Tage, bis eine weit kraftigere Senkung erzielt war (Abb. 6).

Hinsichtlich der Schnelligkeit der Wirkung steht das Methylthiouracil in der Mitte. Das Methylmerkaptoimidazol wirkt schneller, das Propylthiouracil langsamer. Relativ kurze Einstellungszeiten fand McGavack (Tabelle 6) während E. Klein 41 Tage beim Methylthiouracil und 26 Tage beim Merkaptoimidazol im Mittel bis zur Normalisierung verstreichen sah. Da es stets einen wenn auch geringen Prozentsatz von Kranken gibt, die für die Grundumsatzbestimmung ungeeignet sind, ist es wünschenswert, auch noch andere Laboratoriumsuntersuchungen durchzuführen.

Das eiweißgebundene Jod im Serum fällt gegenüber dem Grundumsatz viel schneller auf ein normales Niveau ab; dazu bedarf es weniger als der Hälfte der Zeit und zwar etwa 12 und 11 Tage im Durchschnitt bei Methylthiouracil bzw. Merkaptoimidazol (E. Klein). Gewöhnlich ist ein Absinken von 12–16% auf Werte unter 7% in dieser Zeit festzustellen. Da das gesamte im Blut kreisende Hormon im eiweißgebundenen Jod erfaßt ist, ist es klar, daß es einen überaus empfindlichen Indikator für die Wirksamkeit der Behandlung darstellt, wahr scheinlich den besten, den wir kennen. Die zeitliche Differenz gegenüber dem Verhalten des Grundumsatzes ist äußerst merkwürdig. Sie besagt, daß in zahl

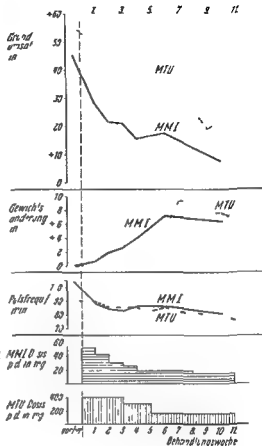


Abb. 6

Initialbehandlung der Hyperthyreose mit Methylthiouracil (47 Fälle) und Methylmerkaptoimidazol (20 Fälle). Wirkung auf Grundumsatz, Körpergewicht und Pulsfrequenz.

Tabelle 6

Kriterien einer adäquaten Therapie der Hyperthyreose
mit Imidazolen und Thiourazilen

(nach McGavack Med Clin North America 37 693 [1953])

Zeit in Tagen vom Beginn der Behandlung bis zur Normalisierung

| Symptome | 1 Methyl 2 mercapto Imidazol Tage | 6 Methyl Thiouracil Tage | 6 N Propyl Thiouracil Tage |
|--|--|--------------------------------|----------------------------------|
| Subjektive Symptome (Nervosität, Aufregtheit usw.) | 1—3 | 3—7 | 5—10 |
| Tremor | 5—7 | 12—21 | 14—30 |
| Gewicht | 7—14 | 10—14 | 14—28 |
| Blutdruck | 7—14 | 14—28 | 14—30 |
| Grundumsatz | 7—14 | 10—21 | 14—28 |
| Puls | 2—14 | 10—28 | 10—28 |
| Gesamtcholesterin | 10—21 | 10—28 | 10—28 |
| Grober Durchschnitt | 6—13 | 10—21 | 10—27 |

reichen Fällen unter der Behandlung die Produktion und Abgabe des Hormons bereits abgebremst ist während die Verbrennungsprozesse im Gewebe noch eine Weile auf hohem Niveau weiterlaufen. Man kann dies nur so erklären, daß bei diesen Kranken eine gesteigerte Sensibilität des Gewebes vorliegt, das auf die schon herabgesetzten Hormonmengen in überdurchschnittlichem Maße anspricht.

Die meisten Untersucher sind sich darin einig, daß eine schnelle Absinken in 1 bis 2 Wochen prognostisch günstig zu bewerten ist und auch schon eine vorläufige Beurteilung der Daueraussichten zuläßt. Die Geschwindigkeit des Abfalls ist im allgemeinen abhängig von der Höhe der Ausgangswerte, was der Widderschen Regel entspricht. Damit deckt sich auch die klinische Erfahrung, daß die Besserung um so drastischer einsetzt, je schwerer und toxischer das Krankheitsbild vorher war. Adenomatöse Strumen reagieren langsamer. Das gleiche gilt von Kranken, bei denen eine Jodbehandlung vorausgegangen war. Dies läßt sich aber nicht umkehren. Auch nach erfolgter antithyreoidaler Behandlung hat Jodzufuhr noch einen weiteren Effekt auf die Drüse.

Der Cholesterinbestimmung kommt bei der Beurteilung nur sekundäre Bedeutung zu. Die Initialwerte streuen bei der unbehandelten Hyperthyreose außerordentlich, liegen aber im Durchschnitt doch an der unteren Grenze der Norm, die mit 110 bis 280 mg% anzusetzen ist. Ihr Ansteigen im Laufe der Behandlung ist aber von Bedeutung. In der Zusammenstellung von Wing und Asper stiegen sie von 182 mg% im Mittel auf 247 mg% an, bei älteren Personen sogar auf 278 mg%. Stets ist zu berücksichtigen, daß sie bei älteren Menschen ohnehin höher liegen als bei jüngeren. Die absoluten Zahlen sind nicht so wichtig wie die Tatsache des Anstiegs. Findet man aber im Laufe der Behandlung Werte, die über 350 mg% liegen, so ist an eine beginnende Hypothyreose zu denken. Die Dosis der antithyreoidalen Substanz ist dann zu reduzieren.

So wichtig die Bestimmung der Radiojodaufnahme in der Schilddrüse für die Diagnose des Funktionszustandes ist, so kann man sie da ihre Durchführung mehrere Tage in Anspruch nimmt, doch nicht allzu häufig wiederholen. Zudem kann man nach 5 bis 6maliger Gabe diagnostischer Dosen bei der Hyperthyreose unter Umständen schon partielle therapeutische Effekte beobachten (Werner und Mitarbeiter). Außerdem hat sie relativ wenig für die Beurteilung des Behandlungserfolges zu bedeuten, da die antithyreoidalen Substanzen die Radiojodaufnahme in unterschiedlicher Weise herabsetzen. So wird nach Verabfolgung von Propylthiouracil die Radiojodaufnahme im ganzen zwar gedrückt, der kurvenmäßige Verlauf bleibt aber der gleiche und läßt immer noch die bestehende Hyperthyreose erkennen (Schult. und Jacobsen). Mit Methylmerkaptoimidazol kann man allerdings eine schnellere und kraftigere Unterdrückung der Radiojodaufnahme erzielen. Einige Tage nach dem Absetzen der antithyreoidalen Substanzen kommt es zu einer überschießenden Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse für Jod, ein Effekt, den man als Rückstoßphänomen bezeichnet und bei der Behandlung der Hyperthyreose mit Radiojod ausnutzt. Während die Jodidphase nicht in konstanter Weise mitunter auch gar nicht beeinflußt wird, finden sich deutliche und diagnostisch wichtige Herabsetzungen in der Hormonphase und der Konversionsquote als Ausdruck der Tatsache, daß beide unmittelbar mit der Hormonproduktion in Beziehung stehen (Abb. 7). Der Spiegel des PBI^{131} wird durch die infolge der Behandlung bewirkte Verminderung des Jodpools manchmal scheinbar erhöht.

Die Beurteilung der Schilddrüsengröße und die Messung des Halsumfanges gehören zu den wichtigsten Maßnahmen während der Behandlung, die fortlaufend

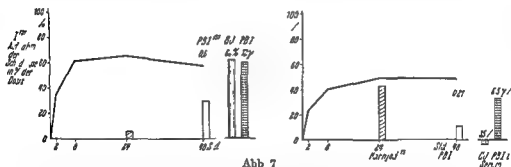


Abb. 7

Radiojodstoffwechsel vor und nach Behandlung einer Hyperthyreose mit Methylmerkapto benzimidazol

Patient Wilhelm P. (18.35/56) 4. Jahre 171 cm 63.5 kg. Seit einem halben Jahr Gewichtsabnahme von 15 kg, zunehmende Unruhe, Herzklopfen, Hitzeunverträglichkeit, starkes Zittern der Hände, guter Appetit. Keine Vorbehandlung. Befund am 4.12.1956: Motorische Unruhe, starker feinschlagiger Fingertremor, feuchte, warme Akren, Neigung zum Schwitzen, kleine Struma, keine deutliche Protrusio, jedoch Graefe, Stellwag und Moebius positiv. Frequenz 124/min, Blutdruck 170/80 mm Hg, Grundumsatz +54 und +62, Serumcholesterin 140 mg/. Behandlung mit Methylmerkapto benzimidazol 4 Tage 60, dann 22 Tage 30 mg täglich. Befund am 15.1.1957: Gewicht 64.8 kg, jetzt keine wesentliche Unruhe mehr, Fingertremor hat deutlich nachgelassen. — Weitere Therapie: 26 Tage 20 mg Methylmerkapto benzimidazol, darauf 6 Wochen täglich 5 mg. Gewicht 70.5 kg, volliges Wohlbefinden, volle Arbeitsfähigkeit. Die hyperthyreotischen Zeichen sind verschwunden.

durchgeführt werden müssen. Dabei ist zu bedenken, daß die wahre Größe der Schilddrüse durch Messung und Palpation nur schwer festzustellen ist und daß Täuschungsmöglichkeiten (Wchsel der Konsistenz und des Fettpolsters) groß sind. Die antithyreoidalen Substanzen sind im Übermaß gegeben kropferzeugende Stoffe. Sie können wie bereits ausgeführt zu einer Hyperplasie der Schilddrüse führen nicht durch unmittelbare Einwirkung auf die Schilddrüse selbst, aber auf dem Umwege über die Hypophyse. Jede Vergrößerung der Schilddrüse während der Behandlung zeigt demnach an, daß die Schilddrüse in den hypothyreoten Funktionsbereich eintritt und vom Hypophysenvorderlappen zu Proliferation angeregt wird. Insofern unterscheidet sich die hyperthyreotische Schilddrüse nicht von der eines gesunden Menschen oder Tieres. Auch beim Normalen läßt sich durch Herabsetzung des Stoffwechsels infolge Verabfolgung von antithyreoidalen Substanzen eine Hyperplasie der Schilddrüse erzeugen, nur muß man die Substanz in höherer Dosis über längere Zeit darreichen. Die Latenz der Wirkung bzw. die größere Resistenz des Gesunden hängt mit der größeren Menge des in der Schilddrüse gespeicherten Hormons zusammen, die bei der Hyperthyreose herabgesetzt ist. Die Latenz ist um so größer, je mehr Hormon in der Drüse gestapelt ist. Deshalb erfolgt die Vergrößerung der Schilddrüse bei der Behandlung einer Hyperthyreose oft so besonders schnell, wenn die Grenze der Hypothyreose erreicht ist. Die hyperplastische Drüse zeigt häufig die Zeichen einer gesteigerten Vaskularisierung. Die Dosis muß beim Anschwellen der Schilddrüse also reduziert werden.

In den ersten Zeiten der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen als die Dosierung noch vielfach zu hoch war, wurden Vergrößerungen der Drüse und Knotenbildung häufig beobachtet. Sie waren zunächst der wesentlichste Einwand gegen diese Art der Behandlung. Nachdem wir gelernt haben, vorsichtiger zu dosieren, die Wirksamkeit der Behandlung abzuschätzen und fortlaufende Kontrollen durchzuführen, ist diese unerwünschte Begleiterscheinung seltener geworden, wird aber auch jetzt noch beobachtet. Ein Rückgang der Schilddrüsenvergrößerung ist die Regel, ganz besonders bei diffusen Strumen. Unter ihnen sind es wieder die mittelgroßen und kleinen, die die stärkste Rückbildung zeigen, oft bis zur Normalisierung, so daß sie palpatatorisch gar nicht mehr festzustellen sind. Zeigt die Schilddrüse schon bei Beginn der Behandlung eine knotige Struktur, so kann man im allgemeinen nicht mit einer Rückbildung rechnen, obgleich auch dies vorkommt, mitunter erst nach monatelanger Behandlung. Eine Verkleinerung der Schilddrüse kann man in 60% aller Fälle erwarten, eine Vergrößerung ereignet sich in 5%. Bei den restlichen Kranken bleibt die Drüse unverändert (Wing und Asper). Die Erfolge hängen allerdings sehr von der Zusammensetzung des Krankengutes ab. Sehr eindrucksvoll ist das Schwinden der Gefäßerscheinungen des Schwirrens und der Geräusche.

Kommt es trotz fortgesetzter Überwachung im Laufe der Behandlung zu einer Vergrößerung der Schilddrüse, so empfiehlt es sich für einige Wochen eine kleine Menge Thyroxin oder getrockneter Schilddrüsensubstanz zu verabreichen, da das Anschwellen der Schilddrüse anzeigt, daß die im Organismus verfügbare Hormonmenge nicht groß genug ist, um die Hypophysentätigkeit zu bremsen. Die

tagliche Dosis soll 0,3 mg Thyroxin oder 50 bis 100 mg Thyreoidin betragen. Man kann diese Dosis aber auch noch erhöhen*. Von Anfang an Schilddrüsenhormon zu verabfolgen wie dies manche Autoren (Fraser und Mitarbeiter) vorschlagen erscheint uns nicht erforderlich. Die spätere zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormon hat sich als wirksames Mittel bewährt um eine weitere Vergrößerung der Schilddrüse zu verhindern oder sie wieder rückgängig zu machen.

Ähnliches gilt für die Beurteilung der Augensymptome die sich in zwei Drittel aller Fälle von Hyperthyreose entwickeln und oft unabhängig vom Grad der Hyperthyreose auftreten (§§ 164 und 211). Ihre Beurteilung ist nicht leicht da der Augenschein und die subjektive Ansicht des Patienten irreführen. Oft kommt es unter der Behandlung nur zu einer Veränderung in der Weite der Lidspalte ohne daß sich der Exophthalmus ändert. Exakte Messungen mit dem Exophthalmometer sind deshalb erwünscht besonders wenn es sich um eine echte Vorverlagerung des Bulbus handelt. Die Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen hat im allgemeinen wenn überhaupt nur einen geringen Einfluß auf den Exophthalmus. Das ist schon von der subtotalen Resektion bekannt. Hier tritt sogar in über der Hälfte der Fälle eine Verstärkung des Exophthalmus ein. Da bei der Entstehung des Exophthalmus die Mitwirkung des Hypophysenvorderlappens (sog. exophthalmischer Faktor) wahrscheinlich ist ist auch hier die zusätzliche Verabfolgung von Schilddrüsenhormon angebracht falls sich der Exophthalmus unter der Behandlung verstärkt. Im allgemeinen kann man damit rechnen daß der Exophthalmus in der Hälfte aller Fälle unverändert bleibt daß er sich aber in 30% zurückbildet und in 7% verstärkt (Wing und Isper). Die Änderungen halten sich meist in den Grenzen von ± 2 mm wenn man 16 mm als die äußerste Grenze der Norm ansieht. Während der Dauerbehandlung also nach mehreren Monaten kann es noch zu einem Rückgang kommen auch wenn in früheren Stadien der Behandlung eine Verstärkung eingetreten war. Nach Absetzen der antithyreoidalen Behandlung ist Zunahme des Exophthalmus beobachtet worden.

Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie gehört zu den häufigeren Komplikationen der schweren Hyperthyreose. Nach Means findet man es in der paroxysmalen Form in 28%, als Dauerform in 52% aller Fälle. Man kann damit rechnen daß es insgesamt in 8–10% beobachtet wird. Hat es seinen Ursprung in der Hyperthyreose so läßt es sich durch Beseitigung des Grundleidens vorzüglich beeinflussen gleichgültig durch welche Mittel man die Hyperthyreose bekämpft. So schwindet die absolute Arrhythmie meist spontan im Laufe der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen. Ist dies nicht der Fall so führt man nach Erreichung des euthyreoten Zustandes 1 oder 2 Behandlungsserien für je eine Woche mit steigenden Chinidindosen (0,2 bis 1,2 p.d.) durch vorausgesetzt daß keine sonstige Kontraindikation besteht wodurch man bei einem weiteren Teil der Fälle die absolute Arrhythmie zum Verschwinden bringt. In unserem eigenen Krankengut ging unter Methylthiouracilbehandlung in 1 von 10 Fällen das Vorhofflimmern in einen regelmäßigen Sinusrhythmus über. Kommt es nach Absetzen der antithyreoidalen Substanz zu einem Rückfall der Hyperthyreose

* Die verfügbaren Handelspräparate sind zu hoch dosiert und lassen sich als Dragees schlecht unterteilen zumal die Tagesdosis in drei Einzeldosen zerlegt werden muß.

so stellt sich gewöhnlich auch die absolute Arrhythmie wieder ein besonders wenn vorher eine Behandlung mit Chinidin notwendig war Die besten Erfolge sieht man wenn es sich vorher nur um ein proxymales Vorhofflimmern handelte

Allgemeine Regel für die Initialbehandlung Man soll langsam vorgehen und mit viel Geduld vorgehen Schnelle Erfolge werden oft teuer bezahlt Die Überfunktion der Schilddrüse darf nur allmählich gedrosselt werden da es sonst zur weiteren Vergrößerung der Schilddrüse und zum Fortschreiten des Exophthalmus kommt

h) Die Dauerbehandlung mit antithyreoidalen Substanzen

Über die zur Dauerbehandlung notwendige Dosis wurde schon bei der Besprechung der einzelnen antithyreoidalen Substanzen berichtet Die Initialdosis wird nach Erreichung des euthyreoten Zustandes im Laufe von 2 bis 3 Wochen auf die endgültige Erhaltungsdosis reduziert Ebensovwenig wie bei der Dauereinstellung des Diabetes mit Insulin lassen sich hier allgemeine gültige Zahlen anführen Die Höhe der Dosis schwankt von Fall zu Fall nicht unerheblich Jedenfalls kann man nicht schematisch vorgehen Während der ganzen sich über viele Monate erstreckenden Behandlung muß der Kranke unbedingt symptomfrei gehalten werden wobei man die Höhe der einmal als richtig erkannten Dosis in geringen Grenzen variieren kann Am besten richtet man sich neben dem subjektiven Befinden nach dem Körpergewicht der Pulsfrequenz und dem Grundumsatz Hinzu kommen wenn möglich die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods und des Cholesterinspiegels Alles ist in monatlichen Abständen zu prüfen Der Kranke muß darauf vorbereitet sein daß eine langdauernde Behandlung nötig und daß es sinnlos ist die antithyreoidalen Substanzen von Zeit zu Zeit je nach subjektivem Befinden einzunehmen Leider wird diese willkürliche Art der Behandlung sogar von vielen praktischen Ärzten durchgeführt

Es wäre nun von großem Interesse genau zu wissen wie lange die Dauerbehandlung durchgeführt werden muß um einen möglichst hohen Prozentsatz von Dauerheilungen zu erzielen Leider stehen uns dafür keine ganz sicheren Kriterien zur Verfügung Im allgemeinen soll sie zwischen 10 und 16 Monaten liegen Bei kürzeren Behandlungszeiten muß man mit Puckfallen rechnen Eine Behandlungsdauer von 10 Monaten ist als Minimum anzusehen Aber auch im Bereich der erwähnten Zeitspanne wäre es von Vorteil einen Anhaltspunkt dafür zu haben wann wir die Therapie absetzen dürfen Mitunter weist die nach einiger Zeit einsetzende Verkleinerung der Schilddrüse darauf hin daß jetzt stabilisierte Verhältnisse in der Hormonproduktion eingetreten sind Aber auch dieses Zeichen kann täuschen Am besten wird man sich erst dann zum Absetzen entschließen wenn bei stark reduzierter niedriger Erhaltungsdosis im Laufe von 3 Monaten keine toxischen Zeichen aufgetreten sind Man darf trotz der zweifellos bestehenden Unsicherheit in der Beurteilung jedenfalls als gesicherte Tatsache betrachten daß der Prozentsatz der Dauerheilungen entscheidend von der Länge der Behandlung und von ihrer Güte abhängt d. h. von dem Umstand ob es während der Dauerbehandlung tatsächlich gelingt alle hyperthyreotischen Anzeichen zu vermeiden Eine Anzahl von Schilddrüsentherapeuten empfiehlt sogar die Drüse

auf einem leicht hypothyreoten Niveau zu halten etwa bei einem Grundumsatzwert zwischen -10 und $\pm 0\%$. So dosiert *Poste* hoch und vermeidet die Hypothyreose durch zusätzliche Medikation von Schilddrüsenhormon. Wir halten dies aber nicht für richtig, weil es dabei doch sehr bald zu reaktiven Vergrößerungen der Schilddrüse kommt. Von Bedeutung ist sicher psychische und körperliche Belastungen sowie interkurrente Erkrankungen in der Zeit der Dauerbehandlung und in den Monaten danach fernzuhalten.

Kommt es nach Absetzen der Behandlung (unter Umständen auch schon während der Dauerbehandlung infolge zu niedriger Dosierung) aber zu einem Rückfall, so merkt es der Patient gewöhnlich eher als der Arzt. Verschlechterung des Befindens, Schwitzen, Wärmeüberempfindlichkeit und Herzklopfen sind die ersten Anzeichen. Ansteigen des Grundumsatzes und Absinken des Cholesterinspiegels sind weitere objektive Symptome. In solchen Fällen soll man sich aber nicht scheuen, eine zweite und auch eine dritte Behandlungsperiode anzuschließen. Auch jetzt sind die Erfolgsaussichten noch gut, wenn auch nicht so gut wie bei der Erstbehandlung. Zur endgültigen Beurteilung sind die Erfahrungen aber noch zu gering.

1) Dauerresultate und Indikationsgebiet

Die Ansichten über die Dauerresultate der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen gingen noch bis vor kurzem weit auseinander. Inzwischen ist aber eine genügend lange Zeit seit Einführung dieser Therapie verstrichen, so daß man sich ein, wenn auch nicht endgültiges Urteil bilden kann. Es hat sich gezeigt, daß es in hohem Maße auf die geeignete Auswahl der Patienten und auf die Konsequenz ankommt, mit der man die Behandlung durchführt. Große Über-sichten liegen von *Iversen* (162 Patienten), *McCullagh* (123 Patienten), *Himesworth* (65 Patienten), *Williams* (100 Patienten), *Astwood* (101 Patienten), *Bansi* (204 Patienten), *Engstrom* (139 Patienten), *Hernberg* und *Lamberg* (85 Patienten) u. a. vor. Die sehr sorgfältig untersuchte Serie von *Astwood* stellt die Spätergebnisse von Kranken dar, die 4 Jahre und später nach Abschluß einer ausreichenden Therapie untersucht wurden.

Bei fast allen Untersuchern hat sich gezeigt, daß die Neigung zu Rückfällen nach Absetzen der antithyreoidalen Substanz in den ersten Monaten relativ groß ist, mit fortschreitender Zeit aber immer geringer wird. So hatten 24% der *Astwood'schen* Kranken einen Rückfall in den ersten 3 Monaten, 21% in der darauffolgenden Zeit und 55% blieben wenigstens 4 Jahre nach Abschluß der Behandlung euthyreot. In der Abb. 8 ist dies kurvenmäßig dargestellt. Man sieht, daß sich die Häufigkeit der Permissionen asymptotisch der Abszisse nähert.

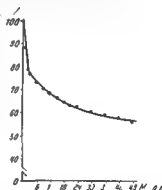


Abb. 8

Dauerfolg der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen bei einer Serie von 101 Patienten. Ordinate: Prozentsatz der Patienten, die sich in euthyreotem Zustand befinden. — Abszisse: Zeit in Monaten nach Absetzen der Behandlung.

[Nach *Solomon Beck*, *van der Laan* und *Astwood*, *J. Amer. Med. Ass.* 152: 201 (1933).]

Unterwarf man die rückfalligen Kranken einer zweiten Behandlung, so kam es in 36% zu einer Remission. Führt man bei den in der zweiten Serie Rückfalligen wiederum eine Behandlung durch, so blieben von ihnen 25% euthyreot. Allerdings ist bezüglich der zweiten und dritten Serie wegen der Kürze der bisher verstrichenen Beobachtungszeit noch nichts Endgültiges zu sagen. Auffällig ist nur, daß die zweite und dritte Behandlungsserie in ganz ähnlicher Form wie die erste zu verlaufen scheint. Bei zweimaligem Rückfall hat die Dauer der zweiten Remission keine Beziehung zur Dauer der ersten. Allerdings wird die Zahl der Remissionen bei zwei- und dreimaliger Behandlung kleiner. Zählt man die e Remissionen zu denen der ersten Serie hinzu, so ergibt sich immerhin eine Dauerheilung von etwa 70%. Bemerkenswert ist und das ergibt sich aus allen Beobachtungen, daß die überwiegende Mehrzahl aller Rückfälle in die ersten 6 Monate nach Absetzen der Therapie fällt. Sind also die ersten 6 Monate gut überstanden, so kann man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vorhersagen, daß kein Rückfall mehr erfolgen wird. Dem entsprechen auch im großen und ganzen die Resultate von *Hernberg* und *Jamberg*. Ihre Patienten wurden mit Propylthiouracil, Merkazol und Neomerazol über eine Zeit zwischen 6 und 34 Monaten behandelt. Die Beurteilung ihrer Serie ist dadurch getrübt, daß sie einen besonders hohen Prozentsatz von hyperthyreotischen Knotenropfen enthielt. Bei diesen Knotenropfen waren die Dauerresultate deutlich schlechter. Nur bei sehr wenigen konnte eine Dauerheilung nach Absetzen der Medikamente erzielt werden. Auch mußte die Behandlungszeit sehr erheblich verlängert werden. Demgegenüber konnte bei 23 Fällen von diffuser hyperthyreotischer Struma in 19 Fällen eine Dauerheilung nach Absetzen der Medikamente erzielt werden.

Nun wäre es von großer Bedeutung, schon bei Beginn der Therapie eine Vorhersage über den mutmaßlichen Erfolg machen zu können. Man könnte auf die e Weise ungeeignete Fälle von vornherein ausschließen und sie sofort der chirurgischen oder der Radiojodbehandlung zuführen. Leider ist die Sicherheit der Vorhersage gering. Aber einige Angaben kann man doch machen.

Die ursprüngliche Annahme, daß beim weiblichen Geschlecht und bei Jugendlichen bessere Erfolge zu erzielen seien, hat sich nicht bestätigt. Das Alter spielt keine Rolle. Auch von der Dauer der Erkrankung und vom Vorhandensein oder Fehlen deutlicher Augensymptome scheint der Behandlungserfolg nicht abzuhängen. Zur Schwere der Erkrankung gemessen etwa an der Höhe des Grundumsatzes, bestehen gleichfalls keine Beziehungen. Ebenso ist es unerheblich, ob die Besserung bei der Behandlung schnell oder langsam eintritt und ob kürzere oder längere Zeit vor der Behandlung Jod verabfolgt wurde.

Dagegen reagieren alle die Patienten gut, bei denen die Struma nicht allzu groß ist und keine Knoten aufweist. Knotenstrumen mit hyperthyreotischen Anzeichen verkleinern sich, wie schon erwähnt, bei der Behandlung meist nicht, eher werden sie größer. Sie sollen deshalb, wenn nichts sonst dagegen spricht, dem Chirurgen überwiesen werden, da in solchen Fällen die Erfolge der Schilddrüsenresektion auch in kosmetischer Hinsicht ausgezeichnet sind. Ein großer Teil der Versager bei der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen geht zu Lasten dieser Knotenstrumen. Damit wird es auch zusammenhängen, daß Versager häufiger

bei Frauen als bei Männern vorkommen. Die Knotenstrumen sind bei Frauen doppelt so häufig. Im übrigen fällt bei den hyperthyreotischen Knotenstrumen auch auf, daß die Ersteinstellung mit antithyreoidalen Substanzen länger dauert und daß die toxischen Zeichen (Tachykardie, Untergewicht) nicht so schnell schwinden. Wie bereits erwähnt, hängt dieser Umstand damit zusammen, daß diese Knotenkropfe im Gegensatz zur diffusen Basedowstruma ziemlich große Mengen von Kolloid speichern und somit über ein beträchtliches Hormondepot verfügen, das bei Einsetzen der Behandlung ähnlich wie beim euthyreoten Menschen und Tier langsam ins Blut abgegeben wird. Aus die em Grunde dauert es bei den hyperthyreotischen Knotenstrumen länger, bis ein euthyreoter Zustand erreicht wird.

Ein gutes Kriterium für den wahrscheinlichen Dauererfolg der Therapie bei schon eingeleiteter Behandlung ist das Verhalten der Struma. Verkleinert sie sich, so ist die Erfolgsprognose als gut anzusehen. Vergrößert sich die Schilddrüse, so ist stets zu erwägen, ob es nicht infolge zu hoher Dosierung bereits zu einer Hypothyreose gekommen ist, die die Voraussetzung für eine Hyperplasie der Schilddrüse ist. Ein Absinken auf hypothyreote Werte ist deshalb zu vermeiden.

Noch einmal sei betont, daß die Aussichten bei einer Erstbehandlung besser sind als bei einer zweiten und dritten Behandlung nach einem Rückfall. Dies gilt aber in gleichem Maße für die chirurgische Behandlung. Auch hier sinken die Chancen, während die Häufigkeit operativer Schaden (Nebenschilddrüseninsuffizienz, Rekurrensparese) ansteigt.

Zur Frage der Abgrenzung der chirurgischen gegen die internistische Behandlung ist folgendes zu sagen. Seit Einführung der kombinierten präoperativen Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen und Jod hat sich die Operationsmortalität weiterhin gebessert (* S. 197). Die statistischen Angaben der verschiedenen Kliniken aus den letzten 10 Jahren schwanken wohl auch infolge ungleichmäßiger Zusammensetzung des Krankengutes (0 bis 8%, Thoren und Wijnblad). Man wird aber nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß die primäre Mortalität in Spezialkliniken unter 0,5%, in allgemeinen Krankenhäusern vielleicht zwischen 2 und 5% liegt. Die Häufigkeit der Rückfälle nach einer subtotalen Resektion hängt davon ab, wie radikal der Eingriff durchgeführt wurde. Wird die übliche schonendere Operationsmethode angewandt, bei der man etwas mehr Gewebe zur Schonung des N. recurrens und der Nebenschilddrüsen zurückläßt, so sind die Rückfälle häufiger als nach sehr radikalen subtotalen Resektionen*. Weiterhin sind die Dauerergebnisse hinsichtlich Rückfall und

* Die Untersuchungen des Jodstoffwechsels in dem nach subtotaler Schilddrüsenresektion verbleibenden Drüsenrest ergibt eigentümliche Verhältnisse, die mit der Verminderung des Jodreservoirs in der resezierten Schilddrüse zusammenhängen (s. auch S. 145). Der hohe intrathyreoidale Jodumsatz, der bereits vor der Operation bestand, bleibt erhalten, er ist unter Umständen noch sogar gesteigert. Demgegenüber findet man klinisch einen euthyreoten Zustand, insofern als der Grundumsatz sinkt und die klinischen hyperthyreotischen Erscheinungen verschwinden. Dieser Zustand des postoperativen verminderten Jodpools ist durch einen der Hyperthyreose ähnlichen Verlauf der Radiojodaufnahme gekennzeichnet, ferner durch ein unter Umständen stark erhöhtes PBI¹² als wesentliches Kennzeichen des pathologischen und beschleunigten Jodumsatzes. Auf der anderen Seite findet man aber normale Werte für das chemisch bestimmte Hormon im Blut (Abb. 9).

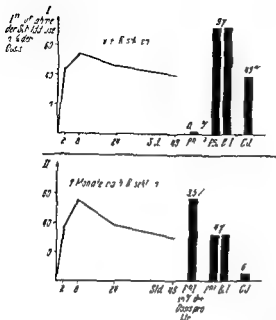


Abb 9

Abb 9 Verminderung des Jodreservoirs der Schilddrüse mit erhöhtem intrathyreoidalem Jodumsatz nach Resektion einer hyperthyreoten Struma

Patient Gunther \ 31 Jahre (18066/56) Schwere Basedowsche Erkrankung mit allen klinischen Zeichen diffuse große Basedowstruma Grundumsatz +49. PBI und BEI auf 90 / erhöht Schnelle Radiojodaufnahme der Schilddrüse mit typischem Abfall der Kurve nach 74 und 48 Stunden Auffällig niedrige Werte für das PBI nach 48 Stunden — Subtotale Resektion der Schilddrüse Danach thyreotische postoperative Krise die jedoch beherrscht werden kann 7 Monate nach der Resektion euthyreoter Zustand mit normalem Grundumsatz und normalem Wert des eiweißgebundenen Jods im Serum Die Kurve der Radiojodaufnahme zeigt jedoch den gleichen Typ wie vorher Das PBI ist als Ausdruck des gesteigerten intrathyreoidalen Jodumsatzes jetzt auf 35 der Dosis pro Liter

Serum erhöht Infolge verminderten Jodreservoirs der Schilddrüse sind Jod und Hormonumsatz in der Schilddrüse beschleunigt während die Peripherie Euthyreose zeigt

verbleibender Hyperthyreose bei der diffusen Basedowstruma deutlich schlechter als bei der Knotenstruma mit Hyperthyreose Nach einer Zusammenstellung von Crile und McCullagh ergeben sich die Zahlen der Tabelle 7 Die Angaben

Tabelle 7

Fachfälle nach Resektion hyperthyreotischer Strumen
(Crile und McCullagh (1931))

| | Zahl der Fälle | Konservative Schilddrüsenresektion Rückfälle in | Radikale Schilddrüsenresektion Rückfälle in |
|-------------------------------------|----------------|--|--|
| 1 Hyperthyreose mit diffuser Struma | 162 | 15 | 21 |
| 2 Hyperthyreose mit Knotenkopf | 99 | 0 | 21 |
| 3 Alle Typen zusammen | 261 | 86 | 31 |

der Statistiken liegen zwischen 18 und 114% Thorn und Wynblad fanden in 597% der nachuntersuchten Fälle eine komplette Euthyreose in 148% eine Euthyreose mit Restsymptomen

Im allgemeinen muß man aber damit rechnen daß die Häufigkeit der verbleibenden oder zufälligen Hyperthyreosen nach Operation einer diffusen nicht knotigen Basedowstruma relativ hoch ist es sei denn daß sehr radikal operiert

wird. Damit steigt aber wie erwähnt die Häufigkeit der postoperativen Hypothyreose, der Rezidivschädigung und der Tetanie. Die beiden letzteren Schädigungen haben wir bei der medikamentösen Behandlung nicht zu fürchten. Der postoperative Rückfall tritt meist in den ersten zwei Jahren nach der Operation ein, kann aber auch noch später einsetzen. Mitunter wird er vom Patienten selbst gar nicht erkannt, sondern erst bei einer Nachuntersuchung festgestellt. Demgegenüber durften die Dauerversäger bei der Operation einer Knotenstruma mit Hyperthyreose nur bei etwa 1% liegen.

Mit einer postoperativen Tetanie ist auch bei bester Technik in 3% zu rechnen (*Iartels*). Sie kann sowohl durch Entfernung wie auch durch Gefäßschädigung der Nebenschilddrüsen hervorgerufen werden. Je intensiver man sucht, um so häufiger wird die Tetanie gefunden. Bestimmung des Serumkalziums genügt nicht. Leichte Symptome werden oft nicht spontan erwähnt. Die Tetanie beginnt meist zwischen dem ersten und sechsten Tage post op. und dauert zwischen einigen Tagen und mehreren Jahren. In 23% aller Fälle von einmal eingetretener Tetanie muß sie als dauernd angesehen werden. Bei der diffusen wie bei der adenomatösen Struma kommt sie gleich häufig vor. Bei wiederholten Operationen an der Schilddrüse ist das Auftreten einer Tetanie besonders zu befürchten.

Das postoperative Myxödem findet sich etwas häufiger, nämlich in 7% aller operierten Hyperthyreosen (*Bartels*). Bei 70% dieser Patienten handelt es sich um einen persistierenden, in den übrigen Fällen um einen vorübergehenden Zustand. Bei Zweitoperationen ist es doppelt so häufig wie bei Erstoperationen. Schweregrad und Dauer der Hyperthyreose haben keinen Einfluß auf das Auftreten. Es entwickelt sich in rund der Hälfte der Fälle in den ersten 3 Monaten, kann aber noch bis zu fünf Jahren nach der Operation in Erscheinung treten. In $\frac{1}{3}$ der Fälle werden entsprechende Klagen von den Patienten gar nicht vorgebracht. Die Entscheidung bringen hier die Laboratoriumsmethoden wie Grundumsatz und Serumcholesterinbestimmung sowie die Untersuchung des eiweißgebundenen Jods. Handelt es sich um ein vorübergehendes Myxödem, so ist es meist vor Ablauf eines Jahres wieder verschwunden. Kleine, prolongiert verabfolgte Jodgaben wie sie besonders in den USA üblich sind, scheinen die Aktivität postoperativ stark herabzusetzen und den Übergang in das postoperative Myxödem zu fördern. *Dobyns* hält einen Puellfall in die Hyperthyreose nach Absetzen dieser Jodgaben für besonders oft gegeben. Eine postoperative Hypothyreose tritt besonders häufig dann auf, wenn die Struma eine starke Durchsetzung mit lymphoiden Zellen zeigt, so daß das Bild dem einer Struma lymphomatosa ähnelt. Dabei bleibt im Stumpf keine genügende Menge sezernierender Schilddrüsen Gewebe zurück.

Aus diesen Erwägungen geht hervor, daß die Hyperthyreose mit knotiger Struma nach wie vor die Behandlungsdomäne des Chirurgen bleibt. Bei den diffusen Strumen wird man demgegenüber eine medikamentöse Behandlung einleiten, auch wenn man sich später zu einer Operation oder einer Padiojodbehandlung entschließen sollte. Dabei sind die Chancen für die Dauerheilung bei sehr großen Strumen geringer als bei kleinen. Durch die Schwere des Gesamtbildes darf man sich jedoch nicht von der medikamentösen Behandlung abhalten.

lassen Gerade bei schweren toxischen Krankheitsbildern mit Abmagerung und Tachyarrhythmie sieht man durchgreifende Besserungen. Trotzdem kommt man bei einer Anzahl dieser Kranken mit der internistischen Behandlung nicht zurecht und muß sie dem Chirurgen überweisen oder eine Radiojodbehandlung einleiten.

Wie ist dies zu erklären? Der wesentliche Grund liegt darin, daß die ambulante Überwachung der Dauerbehandlung, die ja über 10 Monate betragen soll, ungenügend ist. Reisen, interkurrente Infekte und dergleichen verleiten zum Aussetzen oder zu ungenügender Dosisierung oder die Behandlung wird überhaupt abgebrochen, bevor die Minimalkzeit von 10 Monaten verstrichen ist. In anderen Fällen sind Intelligenz und Krankheitseinsicht nicht ausreichend. Ist die Zusammenarbeit mit dem Arzt fragwürdig, so sollte man auf die medikamentöse Behandlung am besten ganz verzichten. Manche Patienten, denen an einer schnellen Wiederherstellung liegt, lehnen von sich aus eine lange, sich über mehrere Monate erstreckende Behandlung mit häufigen Kontrollen ab und ziehen aus diesem Grunde die Operation oder die Radiojodbehandlung vor. Hier spielen soziale Gründe mitunter eine Rolle. Auch die Tatsache, daß möglicherweise unerwünschte Nebenwirkungen auf die man die Patienten ja aufmerksam machen muß, auftreten können, hält manche von der medikamentösen Therapie ab. Wie stets in solchen Fällen muß man versuchen, den Patienten mit den möglichen toxischen Nebenerscheinungen vertraut zu machen, ohne eine hypochondrische Einstellung zu erzeugen.

Wägt man die Vorteile der chirurgischen Behandlung gegen die der internistischen ab, so spricht sich für das chirurgische Vorgehen die kurze Dauer der Behandlung ohne Nachbehandlung sowie die niedrige Quote der Recidive. Für die medikamentöse Methode spricht das Fehlen jeder Mortalität, das Fehlen bleibender Operationschäden wie Rekurrensparese, postoperative Tetanie und Dauerhypothyreose infolge zu starker Verkleinerung der Schilddrüse. Zudem muß man berücksichtigen, daß dabei das Organ überhaupt intakt bleibt. Ein Punkt, auf den noch besonders hinzuweisen ist, ist die Anpassungsfähigkeit und Biegsamkeit der medikamentösen Behandlung. Sie schafft nicht wie die Operation endgültige anatomische Verhältnisse, ist vielmehr entsprechend der jeweiligen Situation zu steuern. Dies ist um so bedeutungsvoller, als bei der Hyperthyreose wie bei vielen endokrinen Erkrankungen phasenhafte Verlaufsformen nicht selten sind. Dies gilt besonders für die Pubertäts- und klimakterische Hyperthyreose. Man kann also einem Kranken mit antithyreoidalen Substanzen ohne große Schwierigkeit über eine hyperthyreotische Phase hinweghelfen, während sich eine endgültige Schilddrüsenverkleinerung sei es durch Operation oder Radiojodbehandlung als Überflüssig erweist. Manche scheinbaren Dauererfolge mögen auf die besonderen Verlaufsform beruhen.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß man bei der Wahl der Behandlungsmethode nicht schematisch vorgehen kann. Bei der medikamentösen Behandlung sind die oben erwähnten selegierenden Gesichtspunkte in größeren Serien noch gar nicht richtig berücksichtigt worden. Sehr wahrscheinlich kann man unter diesen Voraussetzungen auf eine weit höhere Ziffer der Dauererfolge kommen.

Fassen wir die Indikation zur Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen noch einmal zusammen so ergeben sich folgende Gesichtspunkte

A Absolute Indikation

1 Eine Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen ist stets angezeigt wenn es sich um eine Hyperthyreose bei Kindern und Jugendlichen handelt besonders bei der sogenannten Pubertät struma. Hier liegt wirklich zumeist nur eine phasenhafte Verlaufsform vor eine Aktivitätssteigerung der Schilddrüse die nach einiger Zeit ohnehin wieder abklingt. Allerdings können mehrere Phasen beobachtet werden bis die Hyperthyreose endgültig verschwindet. Die Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen paßt sich dieser Situation gut an und schafft keine endgültigen Verhältnisse wie die subtotale Resektion. Eine Behandlung mit Radiojod ist kontraindiziert. Der Einfluß des Radiojods auf den wachsenden Organismus ist einmal noch nicht genügend bekannt außerdem wurde es sich auch hier um eine Maßnahme handeln die man nicht mehr rückgängig machen kann.

2 Auch die Behandlung der Hyperthyreose älterer Menschen wird man bevorzugt mit antithyreoidalen Substanzen vornehmen besonders wenn ausgeprägte sklerotische Veränderungen an den Gefäßen vorliegen. Operative Eingriffe nach dem 50 Lebensjahr sind mit einem höheren Risiko verbunden sie bedeuten zudem einen Eingriff in den Lebensablauf der oft nur schwer überwunden wird. Hier liegt der Vorteil der antithyreoidalen Substanzen die ohne Unterbrechung der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten gegeben werden können auf der Hand. Es spricht aber auch nichts gegen die Verwendung des Radiojods nur ist die mögliche initiale Verschlimmerung der Hyperthyreose zu berücksichtigen. Aber auch sie kann man durch Applikation antithyreoidaler Substanzen verhindern.

3 Ähnliches gilt für die Hyperthyreose bei gleichzeitigem Vorliegen einer Herzerkrankung (paroxysmale Tachykardie absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern mit und ohne Dekompensation). Hier kommt alles darauf an eine schnelle Besserung herbeizuführen. Die Radiojodbehandlung hat eine längere Wirkungslatenz. Außerdem spricht auch hier die thyreotoxische Krise die in dieser Latenzzeit auftreten kann gegen die Anwendung dieses Verfahrens. Da die subtotale Resektion wohl immer kontraindiziert ist bleibt nur die Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen die — wie bereits angeführt — gerade hier ausgezeichnete und schnelle Besserungen herbeiführt. Gegebenenfalls ist die Behandlung mit Radiojod anzuschließen.

4 Auch bei Vorliegen einer Gravidität kommt wohl nur die Darreichung von antithyreoidalen Substanzen in Frage. Jede ernste Hyperthyreose muß behandelt werden weil sie das Bestehen der Gravidität gefährdet. Hinsichtlich der Radiojodspeicherung ist zwar angenommen worden daß die fetale Schilddrüse das Radiojod erst von der 14. Woche an speichert. Es sollte aber wohl selbstverständlich sein daß man während der ganzen Schwangerschaft kein Radiojod verwendet. Ebenso wird man vom 5. bis 6. Monat an eine Gravide nur ungern

operieren. Dagegen hat man fast allgemein die anfänglichen Bedenken gegenüber der Verwendung antithyreoidaler Substanzen fallenden Tierversuche hatten gezeigt, daß man Kropfe beim Fetus erzeugen kann. Doch waren die verwendeten Dosen ungewöhnlich hoch und nicht mit den therapeutischen Dosen bei der menschlichen Hyperthyreose zu vergleichen. Immerhin soll man mit der Dosierung vorsichtig sein und nie bis an die Grenze der Hypothyreose gehen. Vielmehr wird man sich bemühen, den Kalorienverbrauch in einem Bereich zu halten, welcher dem Zustand der Gravidität gemäß ist. Da der Grundumsatz in der Gravidität leicht gesteigert ist und meist bei $+25\%$ liegt, soll man den thyreotoxisch erhöhten Grundumsatz nur etwa bis zu diesem Wert senken. Jederer behandelte 17 Asthenod 19 Gravide mit Thiouracilpräparaten bzw. Methylmerkaptoimidazol, beide zeigten keine Schädigung bei Mutter und Kind. Dagegen kann man die Behandlung nicht nach beendeter Schwangerschaft in der Stillperiode fortsetzen, da die antithyreoidalen Substanzen leicht in die Milch übergehen und so die Schilddrüse des Kindes beeinflussen können. Soll die Behandlung also post partum fortgesetzt werden, was wohl meistens der Fall ist, so muß man zu künstlicher Ernährung übergehen. Jetzt wird man sie nach den früher erörterten Regeln zu Ende führen. Oft ergibt sich aber auch nach Beendigung der Schwangerschaft und Absetzen der antithyreoidalen Therapie eine gute Spontanremission, so daß sich eine weitere Behandlung erubrigt.

Als antithyreoidale Substanz ist während der Schwangerschaft das Propylthiouracil zu bevorzugen. Man verabfolgt etwa 300 mg in 3 Einzeldportionen und geht nach Erreichen des euthyreoten Zustandes auf etwa die Hälfte zurück.

5 Die Operationsvorbereitung zur subtotalen Resektion soll stets mit antithyreoidalen Substanzen in Kombination mit Jod vorgenommen werden. Dies ist auf S. 196 näher ausgeführt.

6 Kommt es zu einem Rückfall nach der Schilddrüsenresektion, so ist die Therapie mit antithyreoidalen Substanzen die Methode der Wahl. Sie konkurriert nur je nach Alter des Patienten mit der Radiojodanwendung. Da nur noch wenig Schilddrüsengewebe übriggeblieben und die Gefahr der Rezidivlasion und der postoperativen Fetmie größer als bei der ersten Operation ist, wird man eine nochmalige Operation nur bei besonders gelagerten Fällen, etwa bei einer Knotenneubildung, in Erwägung ziehen. Führt auch die lege artis und lange genug ausgeführte antithyreoidale Therapie zu einem Rückfall, so kommt in dritter Instanz die Behandlung mit Radiojod in Frage.

7 Wie schon besprochen, sind die Fälle von leichter Hyperthyreose mit diffuser Struma und mäßig erhöhtem Grundumsatz ein bevorzugtes Gebiet für die Therapie mit antithyreoidalen Substanzen. Anders liegen die Dinge aber bei vegetativ leichterregbaren Menschen, die ja auch häufig hyperthyreotische Stigmata aufweisen, den Randendokrinopathien, bei denen aber eine eigentliche Überfunktion der Schilddrüse nicht nachzuweisen ist. Diese Kranken, die sich auch in psychischer Hinsicht vom echten Hyperthyreotiker unterscheiden, haben

keinen Nutzen von der antithyreoidalen Behandlung. Man erzeugt überflüssigerweise eine Unterfunktion der Schilddrüse (wenn auch erst mit großen Dosen und langer Behandlungszeit) und eine Vergrößerung der meist nur leicht geschwollenen Schilddrüse ohne eine Besserung der Beschwerden zu erreichen. Diese Fälle sind es gerade, die die Therapie mit antithyreoidalen Substanzen in Mißkredit gebracht haben. Daß es bei dieser oft leichtfertig und unsystematisch durchgeführten Therapie der vegetativen Labilität glücklicherweise so selten zu ernsthaften Schäden in Gestalt von Hypothyreose und Schilddrüsenproliferation kommt, liegt an der erheblichen Resistenz der an sich gesunden Schilddrüse gegenüber den antithyreoidalen Substanzen und ihren großen Hormondepots. Auf der anderen Seite darf man nicht vergessen, daß sich unter einer solchen Pseudohyperthyreose doch mitunter echte Aktivitätssteigerungen der Schilddrüse verbergen. Der Grundsatz gibt bei leichter Steigerung keine Sicherheit der Beurteilung; die Untersuchung des intrathyreoidalen Jodumsatzes deckt aber die leichte bestehende Hyperthyreose auf.

B Relative Indikation

1 Bei der Behandlung der diffusen hyperthyreotischen Struma ist der medikamentösen antithyreoidalen Behandlung eine wesentliche Konkurrenz in Gestalt der Radiojodbehandlung erwachsen. Diese letztere ergibt ganz ausgezeichnete Ergebnisse und ist überhaupt wohl im allgemeinen die Methode der Wahl. Doch gibt es eine Reihe von Kontraindikationen, die auf Seite 189 erörtert werden. Bei großen diffusen hyperthyreotischen Strumen sind die Erfolge der Radiojodtherapie und der chirurgischen Behandlung ganz zweifellos besser als die der antithyreoidalen Stoffe. Man wird in diesen Fällen diese letztere Behandlung nur bei Vorliegen besonderer Indikationen durchführen, etwa bei Jugendlichen oder im Klimakterium oder wenn ernsthafte Gründe gegen die Durchführung der beiden anderen Verfahren sprechen. Auch wird man in solchen Fällen die Intelligenz des Patienten die Aussicht auf die Zusammenarbeit mit dem Arzt und seine soziale Stellung kritisch berücksichtigen müssen. Im allgemeinen sind also diese Patienten der Radiojodtherapie oder dem Chirurgen zuzuführen. Es spricht aber nichts dagegen, bei solchen schweren Hyperthyreosen zunächst einen Versuch der antithyreoidalen Behandlung vorzunehmen, da die Möglichkeit der Radiojodtherapie und der Operation noch immer offen bleibt.

2 Die kleine mehrknotige hyperthyreotische Struma bietet obwohl anatomisch verschieden, in pathophysiologischer Hinsicht keinen grundsätzlichen Unterschied gegenüber der diffusen hyperthyreotischen Struma. In beiden Fällen sind die Anzeichen der Hyperaktivität nachzuweisen. Dabei ist es bei uns anscheinend im Gegensatz zu den USA ausgesprochen selten, daß der Knoten die Stelle der Hypersekretion von Schilddrüsenhormon darstellt (sogenanntes heißes Adenom). Die mit der Radiojodmethode angefertigten Aktivitätskarten zeigen vielmehr, daß es das umgebende diffuse Schilddrüsenparenchym ist, das für die Überfunktion verantwortlich zu machen ist. Auch in dieser Hinsicht besteht also eine prinzipielle Differenz. Die Knotenstrumen trifft man allerdings mehr bei älteren Personen. Gewöhnlich bestehen die Knoten aber schon lange

Zeit ehe es zu einer Aktivierung einer sogenannten Basedowifizierung des umgebenden Gewebes kommt

Angesichts einer solchen kleinen mehrknotigen hyperthyreotischen Struma ist die Entscheidung welche Therapie einzuschlagen ist gewöhnlich nicht leicht. Wenn nicht äußere Momente dagegen sprechen wird man auch hier eine medikamentöse Therapie durchführen. Man muß dabei aber bedenken daß die Chancen eine reell fallfreie Remission zu erzielen noch geringer sind als bei einer diffusen Struma. Auch tritt der antithyreoidale Effekt verzögert ein so daß längere Zeit zur Einstellung benötigt wird. Schließlich muß man an ein unbemerktes substernales Wachstum des Knotens denken. Man hat also hier mehrere Momente gegeneinander abzuwägen. Im übrigen kann man aber auch in diesen Fällen durchaus mit einem Erfolg der antithyreoidalen Therapie rechnen sofern sie konsequent durchgeführt wird.

C Kontraindikation

Bei einer Reihe von Zustandsbildern ist die Dauertherapie mit antithyreoidalen Substanzen nicht ratsam z. T. sogar kontraindiziert. Dies ist bei substernalen und intrathorakalen Strumen der Fall bei denen eine Vergrößerung unter der medikamentösen Behandlung nicht immer leicht festzustellen ist und zu einer Kompression der Trachea und der großen Gefäße führen kann. Auch große ein- oder mehrknotige Strumen gehören in die Hand des Chirurgen da antithyreoidale Therapie in solchen Fällen keinen Erfolg verspricht. Es sei aber betont daß man auch hier präoperativ die kombinierte Therapie zunächst mit antithyreoidalen Substanzen dann zusätzlich mit Jod durchführt. Die Schilddrüse reagiert auch hier mit einer Herabsetzung ihrer Funktion und für den Chirurgen ist es ein großer Vorteil den Kranken in euthyreotem Zustand zu operieren.

k) Behandlung bei Vorliegen besonderer Bedingungen

Auf die Behandlung Jugendlicher, alterer Menschen und gravider Frauen wurde schon im letzten Abschnitt eingegangen. Eine besondere Situation stellt das Klimakterium dar. Es ist bekannt daß in Lebensabschnitten mit eingreifender Umstellung in der Sexualsphäre Hyperthyreosen aller Schattierungen besonders häufig auftreten. Neben der Pubertät gilt dies besonders für die Astration und die Menopause. Die klimakterischen Erscheinungen mit ihren mannigfaltigen vasomotorischen Beschwerden gleichen den hyperthyreotischen oft so stark daß sie nur schwer auseinanderzuhalten sind. Dementsprechend kann man auch mit Zufuhr von Ötrogen oft aber nicht immer gute Besserung der subjektiven Beschwerden erzielen (*Oberdisse* und *Leu*). Dies trifft auch für jüngere Frauen und in gewissem Umfange für Männer zu. Die besseren Erfolge liegen aber zweifellos vor und besonders nach dem Klimakterium. Man wird also bei der klimakterischen Hyperthyreose zunächst eine Behandlung mit weiblichem Sexualhormon (besser noch mit einer Kombination von weiblichem und männlichem Sexualhormon) durchführen und eine Therapie mit antithyreoidalen Substanzen anschließen wenn die Hormonbehandlung nicht zum Ziele führt. Eingreifende und endgültige Maßnahmen wie Resektion und Radiojodbehandlung kommen in

der klimakterischen Situation ebenso wenig wie bei der Pubertätshyperthyreose in Frage da man hier ganz besonders mit einer passageren Aktivierung der Schilddrüsensfunktion rechnen muß

Hyperthyreose und Diabetes mellitus treten gelegentlich zusammen auf Joslin beobachtete es bei einem großen diabetischen Krankengut in 1% der Fälle Eine besondere Beziehung scheint aber zwischen beiden Krankheiten nicht zu bestehen abgesehen davon daß sich beide gewiß ungünstig beeinflussen was in der Vorinsulinära entscheidend ins Gewicht fallen mochte jetzt über keine so große Rolle mehr spielt da wir beide Erkrankungen durch Insulin antithyreoidale Substanzen oder Operation zu beherrschen wissen

Sehr lehrreich war uns ein Paar eineiiger Zwillinge zwei 7 jährige Schwestern von denen die erste mit 31 Jahren an einer schweren Hyperthyreose die 2 Jahre später durch Operation dauerhaft geheilt wurde erkrankte während bei der zweiten die Hyperthyreose mit 43 Jahren zum Ausbruch kam (Birkle) Bei beiden trat im 51 bzw im 63 Lebensjahr ein schwerer progredienter insulinbedürftiger Diabetes auf der in seinem Ablauf übrigens auch im Auftreten einer Lipodystrophie nach Insulininjektion bei beiden Schwestern die größte Ähnlichkeit aufwies Obwohl nun bei der ersten Probandin die Hyperthyreose durch Operation voll ausgeglichen war (bei der zweiten geschah dies erst später durch Methylthiouracil) verlief der Diabetes bei der zweiten im Hinblick auf Insulinbedarf Kohlehydrattoleranz und Bilanz nicht schwerer Man konnte nur feststellen daß die Stoffwechsellage vielleicht etwas labiler war Auch als bei der zweiten Probandin der Grundumsatz unter Methylthiouracilbehandlung von +75 auf +10 sank anfertigte sich der Charakter des Diabetes nicht Die Beobachtung ist besonders aufschlußreich weil man ja bei beiden die gleiche Erbanlage voraussetzen darf

Daß es zu einer Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage kommen kann wenn sich ein Myxodem entwickelt zeigt der folgende Fall

Frau Elfriede F 33 J (14119/57) Familie mit Diabetes nicht belastet Im Alter von 24 Jahren Manifestation eines mittelschweren Diabetes Zur Einstellung werden insgesamt 48 E Depot Insulin benötigt 1955 entwickelt sich ohne erkennbare Ursache zugleich mit einer Anämie eine klinische Hypothyreose Gewichtsanstieg von 62,9 kg auf 68,5 kg Grundumsatz -26 Cholesterin 276 mg IBI 16 Die Stoffwechsellage bessert sich so weit daß die Insulinmenge auf 16 E gesenkt werden kann 1957 erfolgt Substitution mit täglich 30 γ Thyrothyronin dabei fällt das Gewicht auf 60 kg ab Es tritt wiederum eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage ein die jetzt 32 E Insulin erforderlich macht

Die Behandlung der mit Diabetes kombinierten Hyperthyreose richtet sich was Indikation Auswahl des Präparates usw angeht nach den auch sonst anzuwendenden Grundsätzen

1) Andere antithyreoidal wirkende Substanzen

Versagen die antithyreoidalen Substanzen bei der Behandlung der Hyperthyreose oder kommt es zu Erscheinungen der Unverträglichkeit die zum Absetzen des Präparates zwingen so steht uns noch eine weitere Gruppe von Stoffen zur Verfügung die in ihrer Wirksamkeit zwar nicht so günstig zu beurteilen ist wie die besprochenen antithyreoidalen Substanzen aber in bestimmten Fällen doch auch Anwendung finden kann Es handelt sich um eine Gruppe anorganischer Stoffe deren Wirkungsmechanismus im pharmakologischen Abschnitt S 94 dargestellt ist Im Prinzip wird auch hier die Hormonsynthese in der Schilddrüse gehemmt so daß auch sie potentiell kropferzeugende Stoffe sind

Von *Wynngaarden Wright* und *Ways* stammt die Erkenntnis, daß das Jod unter der Einwirkung dieser Stoffe wieder freigesetzt wird, wenn es vorher gespeichert wurde. Dies ist auch nach vorübergehender Behandlung mit Thiourazolderivaten der Fall. Wie bei allen antithyreoidalen Substanzen kommt es nur dann zur Hyperplasie der Schilddrüse, wenn die hypothyreote Zone erreicht und der Hypophysenvorderlappen damit zu übermäßiger Abgabe von thyreotropem Hormon angeregt wird. Die Hyperplasie läßt sich dementsprechend bei fehlender Hypophyse nicht erzielen (*Kleinsorg* und *Krusiemper*).

Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist das Kaliumperchlorat, das von *Stanbury* und *Wynngaarden* 1952 in die Therapie eingeführt wurde, nachdem sie gezeigt hatten, daß man mit 100 mg Kaliumperchlorat für 11 Stunden die Aufnahme von Radiojod in die Schilddrüse verhindern kann. Untersuchungen an einem größeren Krankengut von Hyperthyreose liegen bisher von *Codley* und *Stanbury*, *Morgans* und *Trotter* und *Kleinsorg* und *Krusiemper* vor. Toxische Nebenwirkungen scheinen in der Tat ungewöhnlich selten zu sein. Bisher wurde nur über gelegentliche Oberbauchbeschwerden, nie aber über Knochenmarkschädigungen berichtet. Jedoch wird man weitere Untersuchungen abwarten müssen.

Das eiweißgebundene Jod im Serum sinkt in einem Zeitraum von etwa 4 Wochen (mit einer allerdings weiten Schwankungsbreite) zuverlässig zur Norm ab. Der Grundumsatz normalisiert sich in etwa 4 bis 8 Wochen. Die 48 Stunden Radiojodaufnahme, die bei *Codley* und *Stanbury* vor der Behandlung im Mittel 77,5% betrug, sank auf 15,9%, also in der Bereich der Norm ab. Als Beispiel sei der Behandlungserfolg bei einer jungen Frau mit Hyperthyreose angeführt (Abb. 10).

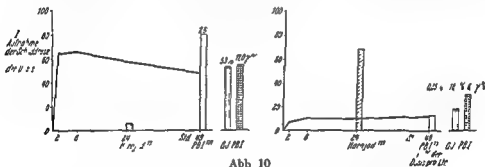


Abb. 10

Wirkung von Natriumperchlorat auf die hyperthyreotische Schilddrüse

Frau Doris W. (8693/57) 20 Jahre. Seit einem Partus vor 3 Jahren Gewichtsabnahme, Haarausfall, Reizbarkeit, Herzjagen in Anfällen, Zunahme des Halsumfanges und Vortreten der Augen, Wärmeüberempfindlichkeit. — Befund: 163 cm, 47,6 kg, Exophthalmus, Glanzaugen, Tremor, diffuse weiche Schilddrüsenvergrößerung. Grundumsatz +53. — Da Methylmerkapto-benzimidazol mit Auftreten eines Exanthems beantwortet wurde, Verabfolgung von Natriumperchlorat in Form von Irenal 12 g täglich. Absinken des Grundumsatzes auf +4,6, des PBJ von 117 auf 47, der Pulsfrequenz von 110 auf 90/Min. Wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens, kein Puckgang der Struma. — Die typisch hyperthyreotische Kurve der Radiojodaufnahme wird auf subnormale Werte gedrückt, die Harnausscheidung des Radiojods steigt erheblich an, das IBI (nach 48 Stunden) fällt von 16 auf 0,25 ab.

Über den Erfolg der Dauerbehandlung läßt sich noch nichts Endgültiges sagen. Bei den letzt erwähnten Autoren führte ein Absetzen der Therapie nach 28 Wochen zu einem Rückfall, der durch Fortführung der Therapie sofort wieder zu beherrschen war. Nach 52 Wochen führte ein erneutes Absetzen nicht zu einem Rückfall.

Morgans und Trotter, die über eine Serie von 108 mit Kaliumperchlorat behandelten Patienten verfügen, halten es für empfehlenswert und wirksam, wenn auch in etwas geringerem Maße als etwa Methylthiouracil.

Zur Operationsvorbereitung ist das Kaliumperchlorat im Gegensatz zu den Thiouracilen nicht geeignet, da es sich nicht mit einer Jodvorbehandlung kombinieren läßt. Bei alleiniger Kaliumperchloratgabe ist die Drüse in gleicher Weise vermehrt vaskularisiert wie bei Vorbehandlung mit einem Thiouracilderivat. Nur kann man die vermehrte Vaskularisierung in letzterem Fall sehr gut mit Jod in beschriebener Weise unterdrücken. Bei der Kaliumperchloratbehandlung ist dies ebenfalls möglich. Man kommt dabei aber in den Bereich so hoher Blutjodkonzentrationen, daß die durch Kaliumperchlorat errichtete Jodbarrriere in der Schilddrüse übersprungen wird und die Schilddrüse von neuem anfangt Hormone in erhöhtem Maße zu bilden. Aus diesem Grunde werden bei zusätzlicher Jodapplikation akute Rückfälle in die Hyperthyreose beobachtet. Dabei ist es sehr fraglich, ob es gelingt, eine solche Blutjodkonzentration zu erzielen, daß die Blutüberfüllung der Schilddrüse gehemmt, die Jodaufnahme aber noch nicht gesteigert wird. Es ist also richtig, die Operationsvorbereitung in bewährter Weise mit Methylmerkaptoimidazol und Jod vorzunehmen.

Ist der Patient mit Jod vorbehandelt oder besteht ein hyperthyreoter Knotenkropf, so ist die Reaktion auf Kaliumperchlorat genau wie bei anderen antithyreoidalen Substanzen infolge Jod- bzw. Hormonspeicherung verzögert.

Man darf also zusammenfassend feststellen, daß die Behandlung mit Thiouracilderivaten (bei der bereits erwähnten Indikationsstellung) derjenigen mit Kaliumperchlorat im allgemeinen vorzuziehen ist. Eine Ausnahme bilden nur Krankheitsbilder, bei denen die ersteren zu toxischer Reaktion führen. In diesen Fällen ist eine Behandlung mit Kaliumperchlorat angezeigt.

Da Kaliumperchlorat und die Thiouracile einen differenten Angriffspunkt an der Schilddrüse haben, sich im übrigen aber in ihrer Wirkungsweise ergänzen, ist ein kombiniertes Behandlungsverfahren sehr zu erwägen.

Das Kaliumperchlorat wird oral verabfolgt. Um die Stoffwechsellaage zu normalisieren, sind je nach Situation 0,4 bis 1,2 g pro Tag erforderlich. Das Medikament wird in drei Einzeldosen von je 200 bis 400 mg alle 8 Stunden gegeben. Nach Erreichung des euthyreoten Zustandes kann man die Dosis langsam reduzieren. Jedoch liegen über die Höhe der Erhaltungsdosis noch nicht ausreichende Erfahrungen vor.

Gegenüber dem Kaliumperchlorat spielen die übrigen Vertreter dieser Gruppe eine weit geringere Rolle. Ihre Wirkung ist wohl im Tierversuch bekannt, in ihrer klinischen Bedeutung sind sie aber bisher nur wenig untersucht. Unter

diesen anorganischen Verbindungen ist das Rhodanid die bekannteste. In ähnlicher Weise wirken Chlorate, Iodate, Perjodate und Nitrate. Sie alle verhindern die Jodspeicherung in der Schilddrüse und sind imstande, bereits gespeichertes Jod aus der Schilddrüse wieder auszupressen. Über die antithyreoidale Wirkung von brom- und fluorhaltigen Stoffen wird im pharmakologischen Abschnitt (S. 92) berichtet. Sie haben nie die überzeugende Wirkung der Thiouracile und der Perchlorate erreicht. Über das Kalzium, das unter bestimmten Bedingungen (Jodzufuhr an der unteren Grenze der Norm) ebenfalls als strumigene Substanz wirken kann, liegen noch keine klinischen Beobachtungen vor. Nach Taylor hat es einen anderen Wirkungsmechanismus als Perchlorat, da es die Hormonsynthese zu hemmen scheint. Auch nach Verabfolgung von Pyrazin, Methyl-aure Butazolidin, Sulfonamiden und Sulfonylharnstoff in hoher Dosierung kann man einen antithyreoidalen und strumigen Effekt beobachten. Eine therapeutische Verwendung hat sich bisher nicht ergeben.

Eine weitere wirksame Substanz, von der man allerdings noch nicht weiß, ob sie klinische Bedeutung erlangen wird, ist das Amphiphenon, eine synthetische Verbindung, die chemisch eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Stilbostrol hat. Im Tierversuch findet man außer einer Einwirkung auf die Genitalorgane eine Vergrößerung von Schilddrüse und Nebennierenrinde, die durch vorherige Exstirpation der Hypophyse vermieden werden kann. Die kropferzeugende Wirkung des Amphiphenons kann wie bei den antithyreoidalen Substanzen durch Verabfolgung von Schilddrüsenhormon unterdrückt werden. Auch die Vergrößerung der Nebennierenrinde kann man durch Cortison verhindern. Sowohl die Vergrößerung der Schilddrüse wie die der Nebennierenrinde scheint also über die glandotrope Funktion der Hypophyse zu erfolgen, während die Stimulierung der Genitalorgane offenbar auf direktem Wege vor sich geht. Weitere Tierversuche haben gezeigt, daß das Amphiphenon die Aufnahme des radioaktiven Jods in die Schilddrüse verhindert, weniger aber durch Unterdrückung der Speicherfunktion als vielmehr dadurch, daß es die Einlagerung des Jods in das jodfreie organische Gerüst unterdrückt. Also auch in diesem Punkt bestehen Ähnlichkeiten zum Wirkungsmechanismus der Thiouracile. Doch ist die Wirksamkeit des Amphiphenons geringer. Einen ganz ähnlichen Effekt konnte man sowohl am euthyreoten wie beim hyperthyreoten Menschen feststellen. Hier war mit größeren Dosen sogar die Speicherung des radioaktiven Jods in der Schilddrüse komplett zu unterdrücken. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob diese Substanz für die Klinik brauchbar ist (Vgl. *Selenow, Rivera und Thorn*).

Wie bei der Behandlung der thyreotoxischen Krise dargelegt wird, hat die Darreichung von Glucocorticoiden in dieser Situation einen günstigen Effekt, besonders wenn sie in hoher Dosierung unter Umständen auch intravenös gegeben werden. Hier mag es sich aber wenigstens zum Teil um eine echte Substitutionswirkung handeln, da als auslösende Ursache der Krise fast immer ein Streß (z. B. als Operationsfolge) mit einer Erschöpfung der Nebennierenrindenfunktion nachzuweisen ist. Zum anderen Teil tritt aber auch die bereits beschriebene Hemmwirkung der Cortisone auf das Hypophysenschilddrüsen-system (s. S. 55) in Kraft. Bei euthyreoten Menschen und Tieren läßt sich zeigen, daß unter der

Wirkung von Cortison Hydrocortison Prednison und Prednisolon nicht nur die Speicherung von J^{131} in der Schilddrüse gehemmt wird und der Spiegel des eieweiß gebundenen Jods absinkt (dies konnte durch die von diesen Stoffen bewirkte höhere Jodabgabe im Urin bewirkt sein) sondern daß auch eine Erniedrigung der Konversionsrate und eine Verlängerung der biologischen Halbwertszeit des intrathyreoidalen Jods stattfinden. Die oedösemde Wirkung kommt über die Hemmung der Thyreotropinsekretion zustande (Scherer und Siefring). Bei den zahlreichen Formen von schwerer Hyperthyreose bei denen die Schilddrüsenhypophyse in Beziehung wahrscheinlich gar keine Rolle spielt ist der Wirkungsmechanismus nicht klar. Die Wirkung ist auch noch wenig untersucht worden. Jedoch geben Hill, Reiss, Forsham und Thorn an daß einerseits die Nebennierenrinde bei Hyperthyreotikern in gleicher Weise wie beim Gesunden auf ACTH anspricht (Eosinophilensturz) daß aber andererseits nach einer kurz dauernden Verschlimmerung der Hyperthyreose die sich in einem Ansteigen des Grundumsatzes ausdrückt sowohl ACTH wie auch Cortison die Schilddrüsenfunktion herabsetzen und zwar dann am stärksten wenn die Hyperthyreose noch nicht lange bestand und wenn die Nebennierenrinde besonders gut auf ACTH anspricht. In eigenen Untersuchungen ergab sich bei der Hyperthyreose eine inkonstante und wenig zuverlässige Wirkung. Als Routineverfahren kommt diese Behandlung keinesfalls in Frage. Sie wird stets wenigen Spezialfällen vorbehalten bleiben. Die Wirkung auf den Jodumsatz der Schilddrüse sei an einem Beispiel (Abb. 11) erläutert.

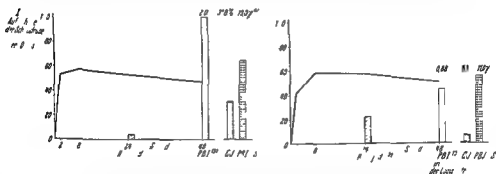


Abb. 11

Behandlung einer Hyperthyreose mit Prednison

Frau Brionta St. 24 Jahre (6412/57) Mutter eigte in den Wechseljahren Schilddrüsenüberfunktion ohne Kropfbildung. Menarche mit 14 Jahren stets unregelmäßiger Zyklus mit Intervallen von 3–4 Monaten, mehrfache Hormonbehandlung. — Nach einer Abrasio wegen starker Gebärmutterblutung im Oktober 1906 bds Exophthalmus, Gewichtsabnahme um 7 kg, Unruhe, Herzklopfen, Herjagen, Schweißausbrüche und Hitzegefühl, Anschwellung des Halses. Befund: 161 cm, 55 kg, Feuchte, warme Hände, Hyperhidrosis, bds Lagophthalmus, Hertel 190, 1 mm bds Graef, Moebs, Stellwag + Tremor, kleine diffuse Struma. — Grundumsatz +31. Radiojodtest: Hyperthyreose, Cholesterin 120 mg. — Behandlung mit 100 mg Prednison, abfallend in 12 Tagen. Danach Besserung des klinischen Befundes, Absinken des Grundumsatzes in geringem Grade, auch des PBI und des PBI¹³¹. Die Radiojodaufnahme bleibt im wesentlichen aber gleich. Nachfolgende Behandlung mit MMI hat ausgezeichneten Erfolg.

diesen anorganischen Verbindungen ist das Phodanid die bekannteste. In ähnlicher Weise wirken Chlorate, Iodate, Perjodate und Nitrate. Sie alle verhindern die Jodspeicherung in der Schilddrüse und sind imstande, bereits gespeichertes Jod aus der Schilddrüse wieder auszupressen. Über die antithyreoidale Wirkung von brom- und fluorhaltigen Stoffen wird im pharmakologischen Abschnitt (§ 92) berichtet. Sie haben nie die überzeugende Wirkung der Thiouracile und der Perchlorate erreicht. Über das Kalzium, das unter bestimmten Bedingungen (Jodzufuhr an der unteren Grenze der Norm) ebenfalls als strumigene Substanz wirken kann, liegen noch keine klinischen Beobachtungen vor. Nach Taylor hat es einen anderen Wirkungsmechanismus als Perchlorat, da es die Hormonsynthese zu hemmen scheint. Auch nach Verabfolgung von Pyriminonitriclsäure, Butazolidin, Sulfonamiden und Sulfonylharnstoff in hoher Dosierung kann man einen antithyreoidalen und strumigen Effekt beobachten. Eine therapeutische Verwendung hat sich bisher nicht ergeben.

Eine weitere wirksame Substanz, von der man allerdings noch nicht weiß, ob sie klinische Bedeutung erlangen wird, ist das Amphiphenon, eine synthetische Verbindung, die chemisch eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Stilbostrol hat. Im Tierversuch findet man außer einer Einwirkung auf die Genitalorgane eine Vergrößerung von Schilddrüse und Nebennierenrinde, die durch vorherige Exstirpation der Hypophyse vermieden werden kann. Die dopferzeugende Wirkung des Amphiphenons kann wie bei den antithyreoidalen Substanzen durch Verabfolgung von Schilddrüsenhormon unterdrückt werden. Auch die Vergrößerung der Nebennierenrinde kann man durch Cortison verhindern. Sowohl die Vergrößerung der Schilddrüse wie die der Nebennierenrinde scheint also über die glandotrope Funktion der Hypophyse zu erfolgen, während die Stimulierung der Genitalorgane offenbar auf direktem Wege vor sich geht. Weitere Tierversuche haben gezeigt, daß das Amphiphenon die Aufnahme des radioaktiven Jods in die Schilddrüse verhindert, weniger aber durch Unterdrückung der Speicherfunktion als vielmehr dadurch, daß es die Einlagerung des Jods in das jodfreie organische Gerüst unterdrückt. Also auch in diesem Punkt bestehen Ähnlichkeiten zum Wirkungsmechanismus der Thiouracile. Doch ist die Wirksamkeit des Amphiphenons geringer. Einen ganz ähnlichen Effekt konnte man sowohl am euthyreoten wie beim hyperthyreoten Menschen feststellen. Hier war mit größeren Dosen sogar die Speicherung des radioaktiven Jods in der Schilddrüse komplett zu unterdrücken. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob diese Substanz für die Klinik brauchbar ist (Lijm, Selenkov, Rivera und Thorn).

Wie bei der Behandlung der thyreotoxischen Krise dargelegt wird, hat die Darreichung von Glucocorticoiden in dieser Situation einen günstigen Effekt, besonders wenn sie in hoher Dosierung unter Umständen auch intravenös gegeben werden. Hier mag es sich aber wenigstens zum Teil um eine echte Substitutionswirkung handeln, da als auslösende Ursache der Krise fast immer ein Stress (z. B. als Operationsfolge) mit einer Erschöpfung der Nebennierenrindenfunktion nachzuweisen ist. Zum anderen Teil tritt aber auch die bereits beschriebene Hemmwirkung der Cortisone auf das Hypophysenschilddrüsen-System (§ 58) in Kraft. Bei euthyreoten Menschen und Tieren läßt sich zeigen, daß unter der

Penicillin Streptomycin Bluttransfusionen und Gabe von Vitaminen als B Komplex B₁₂ und C durchgeführt. In vielen Fällen hat sich die Verabreichung von Cortison bewahrt. Es wird jetzt besser durch Prednison in einer Tagesdosis von etwa 40–80 mg ersetzt. Eine ACTH Behandlung ist wie üblich anzuschließen, um den Bremsseffekt auf die Nebennierenrinde zu mildern. In jedem Fall ist die mesenchymale abwehrhemmende Wirkung dieser Stoffe zu berücksichtigen. Sie sind deshalb nur in Verbindung mit Antibiotica anzuwenden, die einige Tage länger als das Prednison gegeben werden.

Demgegenüber sind unerwünschte Einwirkungen auf das rote Blutbild in Form von Anämien ungewöhnlich. Ebenso gehört eine erhöhte Blutungsbereitschaft infolge Thrombozytopenie zu den Seltenheiten.

An der Haut finden sich am häufigsten makulöse, papulöse oder urtikarielle Exantheme. Meist sind sie flüchtig und verschwinden trotz fortgesetzter Gabe der antithyreoidalen Substanz. In anderen Fällen zwingen sie aber das Mittel zu wechseln. In schweren Fällen sogar es ganz abzusetzen. Das Exanthem kann von einem Fieberanstieg begleitet sein. Im Differentialblutbild kann dabei eine Eosinophilie beobachtet werden. Auch kann es zu Harausfall kommen.

Von seiten des Magen-Darm-Kanals sind Durchfälle, Übelkeit und Erbrechen die häufigsten Nebenerscheinungen. Von seiten des Nervensystems Kopfschmerzen und polyneuritische Erscheinungen mit Parästhesien. Schwellungen der Lymphknoten und der Gelenke kommen vor, während ödematöse Schwellungen an Gesicht und Händen wohl anders zu bewerten sind und schon den Eintritt in die hypothyreote Zone anzeigen.

Die Tabelle 8 gibt einen Überblick über die wichtigsten Nebenreaktionen. Kann bei der Vielfalt der Erscheinungen allerdings keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen.

Tabelle 8
Unerwünschte Nebenerscheinungen

| 1 Allgemeinerscheinungen | 2 Haut | 3 Knochenmark |
|--------------------------|-------------------------|------------------|
| Fieber | Exantheme | Leukopenie |
| Gelenkschmerzen | Erytheme | Granulozytopenie |
| und Schwellungen | Urticaria | Agranulozytose |
| | Purpura | Anämie |
| | | Thrombozytopenie |
| 4 Lymphatisches System | 5 Gastrointestinaltrakt | 6 Augen |
| Lymphknotenschwellung | Durchfälle | Keratitis |
| | Übelkeit | Conjunctivitis |
| | Erbrechen | Zunahme des |
| | Stomatitis | Exophthalmus |
| 7 Nervensystem | Pharyngitis | |
| Polyneuritis | Ikterus | |
| Kopfschmerzen | | |

Bezüglich der Nebenreaktionen bei den einzelnen Stoffen sei auf das Kapitel Wahl der antithyreoidalen Substanzen und auf Tabelle 5 verwiesen. Wenn die Häufigkeit aller Nebenerscheinungen beim Methylthiouracil bei etwa 8% liegt, so

m) Unerwünschte Nebenerscheinungen

Die Toxizität der zuerst verwandten Substanz des Thiouracils war so groß daß man es aus der Therapie ganz ausschaltete. Die unerwünschten Reaktionen erstreckten sich auf

die blutbildenden Organe
den Kreislauf
die Haut
das zentrale und periphere Nervensystem
das gastrointestinale System und
die Leber

Sie kamen beim Thiouracil in ihrer Gesamtheit die leichteren eingerechnet in 10 bis 18% aller Behandlungsfälle vor. Die große Häufigkeit dieser Reaktionen mag in der Anfangszeit an der zu hohen Dosierung gelegen haben. Die Toxizität der Substanz trägt aber den anderen Teil der Schuld. Die Substanzen die jetzt in Gebrauch sind sind wesentlich verträglicher. Unerwünschte Nebenreaktionen kommen aber auch jetzt noch vor. Man darf sagen, daß bisher noch keine wirksame antithyreoidale Substanz gefunden wurde die ganz frei von Nebenerscheinungen ist.

Die bei weitem unerfreulichste Nebenerscheinung ist die auf das Knochenmark. In Form von Leukopenie wird sie auch bei Propylthiouracil dem am wenigsten giftigen dieser Stoffe beobachtet. Bei Methythiouracil und Methylmerkaptoimidazol kommen sie etwas häufiger vor. Man spricht in diesem Zusammenhang von einer Leukopenie wenn die Gesamtleukozytenzahl unter 4000 mm^3 von einer Granulozytopenie wenn die Granulozyten im Differentialblutbild unter 45% absinken. Es ist dabei zu bedenken daß Leukozyten und Granulozyten bei der Hyperthyreose an sich eher etwas unter dem Durchschnitt liegen. Meist treten diese Erscheinungen erst nach einigen Monaten der Behandlung im Durchschnitt nach 4 Monaten (Wing und Asper) auf. Die Leukozytenzahlen sind gewöhnlich nach einigen Tagen wieder normal ohne daß an der Therapie etwas geändert wird. Ein solches Absinken kann sich aber wiederholen. Das gleiche gilt von den Granulozytopenien. Auch sie regenerieren meist spontan. Häufige Blutbildkontrollen müssen aber bei Absinken der Werte durchgeführt werden. Während diese flüchtige Leukopenie ein vergleichsweise harmloses Ereignis ist wird eine Agranulozytose um so ernster zu bewerten sein zumal sie plötzlich ohne Vorboten auf treten kann ohne daß man durch langsames Abfallen der Leukozyten gewarnt worden wäre. Immerhin ist es ein seltenes Ereignis dessen Häufigkeit auf unter 0,5% zu schätzen ist. Es scheint daß man mit einer Agranulozytose um so eher zu rechnen hat je höher die verwandte Dosis ist und je länger sich der Zeitraum erstreckt in dem sie verabfolgt wurde. In unserem eigenen Krankengut tritt unter 204 Fällen bisher keine Agranulozytose auf. Bei der ambulanten Dauerbehandlung muß man aber die Kranken auf diese mögliche Komplikation und ihre Vorboten aufmerksam machen. Anginen, Ulzerationen, trockenes und kratzendes Gefühl im Halse, Lymphdrüsenanschwellungen sollen sie veranlassen sofort den Arzt aufzusuchen. Ist eine Agranulozytose aufgetreten so ist selbstverständlich das Präparat abzusetzen. Die Behandlung wird unverzüglich mit hohen Dosen

Gruppe ließ sich wohl eine deutliche Besserung erzielen von einem euthyreoten Zustand konnte bei Beginn der Operation aber keine Rede sein. Für gewöhnlich wurde auch bereits operiert wenn der Grundumsatz auf einen Wert zwischen -20% und $+30\%$ abgesunken war da man den Umschlag in die toxische Phase des Jodbasedows fürchtete und den Termin des Umschlagens nicht vorhersagen konnte. Ein nicht unerhebliches Risiko war also auch jetzt noch mit jeder Operation verbunden zumal man nie vorher wußte bei welchen Patienten die gefürchtete toxische Krise auftreten würde. Dabei ist allerdings zu betonen daß die regionalen Unterschiede auch in bezug auf das Operationsrisiko erheblich sind. So rechnet Scheicher im bayerischen Kropfendemiegebiet bei reiner Jodvorbehandlung mit einer Mortalität von 47% .

Dies alles hat sich grundlegend geändert seit die antithyreoidalen Substanzen verwendet werden und zwar in der Kombination mit Jod. Es gelingt jetzt ohne Schwierigkeit bei fast allen Kranken jede beliebige Senkung des Grundumsatzes und damit einen idealen euthyreoten Zustand vor der Operation zu erzielen. Man kann fast immer eine exakte Vorhersage machen und den erreichten euthyreoten Zustand so lange wie es notwendig ist aufrechterhalten ein entscheidender Vorteil gegenüber der vorhergehenden Behandlungsschema in welcher der Chirurg bei drohendem Umschlag oft zu Notoperationen bei unvollständiger Vorbereitung gezwungen war.

Die Operationsergebnisse bei alleiniger Verwendung der antithyreoidalen Substanzen sind allerdings nicht günstig. Es ergeben sich technische Schwierigkeiten bei der Operation da die Drüse unter der Behandlung brüchig und blutreich wird und bei Verletzung leicht blutet. Fügt man aber in den letzten Wochen vor der Operation Jod hinzu so wird die Drüse infolge vermehrter Speicherung eines hormonarmeren Kolloids fest und läßt sich gut resektieren. Bereits 1947 konnte E. C. Bartels über 700 so vorbereitete und operierte Patienten mit nur einem einzigen Todesfall berichten. Im Jahre 1953 war sein Operationsgut auf 2600 Patienten mit insgesamt nur 5 Todesfällen ($= 0,19\%$) angelegten. Aus zahlreichen Kliniken werden ebenfalls gute Resultate berichtet (s. auch Scheicher). Die Häufigkeit des postoperativen Myxödems hat sich seit Einführung der Vorbereitung mit antithyreoidalen Substanzen nicht erhöht (Bartels).

Technik der Vorbehandlung. Sowohl Methylthiouracil wie Propylthiouracil und Methylmerkaptoimidazol sind für die Vorbereitung zur Operation geeignet. Wie bei der konservativen Behandlung wählt man wegen des schnellen Eintritts der Wirkung am besten Methylmerkaptoimidazol. Hat man genügend Zeit zur Verfügung so kann man auch wegen der geringen Toxizität Propylthiouracil verwenden. Die Dosis richtet sich nach der Schwere des Gesamtbildes und der Größe des Kropfes. Bei großen diffusen Strumen und starken thyreotoxischen Erscheinungen braucht man 300–400 mg Propylthiouracil täglich in seltenen Fällen 500 mg. Bei kleinen Strumen kommt man mit 200 mg aus. Bei Verwendung von Methylmerkaptoimidazol genügen 30–100 mg. Die Dosis kann innerhalb dieser Grenzen entsprechend der Reaktion des Patienten variiert werden.

Die Dauer der Vorbehandlung ist sehr verschieden. Sie läßt sich aus der Abb. 6 (S. 173) abschätzen. Bei Verwendung von Methylthiouracil und Propylthiouracil

durfte es sich dabei in etwa 1–2% um ernstere Erscheinungen handeln die zum Absetzen zwingen. Fur das Merkaptoimidazol betragen die Zahlen etwa 6% und 3% fur das Methylmerkaptoimidazol etwa 4% und 2% (davon 0.2–0.5% Finwirkungen auf das Knochenmark) und fur das Propylthiouracil etwa 3–4% und 0.5% (*Bartels und Sjogren, Wing Davidson Irvin*). *Wing und Isper* beobachteten unter 203 mit Propylthiouracil behandelten Fallen in 13% vorubergehende Leukopenien in 0.5% eine Agranulozytose in 1.5% eine Eosinophilie und in 1% eine Urticaria. *Harnberg und Lamberg* sahen in 172 behandelten Fallen die vorwiegend mit Neomercapazol behandelt wurden nur 7 mal eine leichtere Nebenreaktion.

Verschwanden bei Fortsetzen der Therapie oder Reduktion der Dosis die Nebenerscheinungen nicht so kann man mit Vorteil zunachst auf ein anderes Praparat umstellen etwa von Propylthiouracil auf Methylmerkaptoimidazol oder umgekehrt. Oft sieht man daB sich dann alle Erscheinungen zuruck bilden. Ernstere Storungen besonders Einwirkungen auf das Knochenmark zwingen allerdings zum Absetzen der Therapie.

Es sei aber nochmals betont daB die Nebenerscheinungen an Schwere verloren haben seit man den Thiourastoff und das Thiouracil verlassen hat und auf vertraglichere Stoffe ubergegangen ist. Jedenfalls sind die Gefahren stark gemindert sofern nur die Uberwachung ausreichend ist. DaB man bei guter Uberwachung ohne Gefahren auch wesentlich hoher dosieren kann zeigten *Bartels und Kohn* die bei 24 Patienten bis zum Erreichen des euthyreoten Zustandes 600–1000 mg Propylthiouracil taglich verabfolgten. Es traten nur zweimal Nebenerscheinungen auf die aber harmlos waren (Urticaria und Arzneifieber mit Durchfall). Leukopenien wurden nicht beobachtet.

5 Die praoperative medikamentose Behandlung

Einen entscheidenden Fortschritt hat die Einfuhrung der antithyreoidalen Substanzen in die Vorbehandlung zur Operation gebracht. Bevor *Plummer* im Jahre 1923 die Jodvorbereitung empfahl muBte man auch bei bester Technik mit einer hohen Mortalitat rechnen die in den verschiedenen Statistiken unter Umstanden 10–20% ausmachte. Ganz uberviegend wurde der Tod durch thyreotoxische Krisen hervorgerufen. Aber auch andere Todesursachen wie Herzversagen Infektionen u. a. spielten und spielen auch jetzt noch eine Rolle. Durch die *Plummersche* Jodvorbereitung gelang es diese gefurchtete Komplikation wesentlich herabzusetzen so daB die postoperative toxische Krise schon damals relativ selten wurde. Auch war es jetzt moglich, die zweizeitige Operationsmethode zu verlassen und zur einzeitigen subtotalen Resektion ubzugehen. Indessen konnte auch diese Vorbehandlung nicht voll befriedigen. Das Ziel den Kranken vor der Operation in einen euthyreoten Zustand mit normaler Hormonproduktion zu bringen wurde fast nie in idealer Weise erreicht. Am ehesten gelang dies noch bei kleinen diffusen Strumen mit maBiger Hyperthyreose. Die stark vergroBerten Basedowstrumen mit ersten Zeichen der Uberfunktion reagierten weniger gut noch schlechter die hyperthyreotischen Knotenstrumen. Bei dieser letzteren

erkrankung zu berücksichtigen sind. Hier gelten die auf S. 154 angeführten Richtlinien. Eine ambulante Vorbereitung ist voller Gefahren. Deshalb ist eine stationäre Durchführung unbedingt erforderlich. Ein frühzeitiges Konsilium zwischen dem Chirurgen und dem Internisten ist erstrebenswert. Man kann sagen, daß sich die Zusammenarbeit zwischen beiden in diesem Punkt zu bewahren hat.

Als wichtiger Grundsatz hat zu gelten, daß man die Zeit der Vorbereitung nicht zu knapp bemessen soll. Man muß sich Zeit nehmen! Eine unvollkommene Operationsvorbereitung birgt die Gefahr einer postoperativen Krise in sich.

Angesichts der psychischen Instabilität des Kranken ist besonders in dieser Phase der Behandlung auf eine geeignete psychologische Führung Wert zu legen. Von Sedativa wie Prominal ist so lange Gebrauch zu machen, bis eine Beruhigung unter der antithyreoidalen Therapie eingetreten ist.

6 Die Behandlung mit Radiojod

Diese Behandlung wurde 1942 von *Hert* und *Roberts* sowie von *Hamilton* und *Laurence* in die Therapie der Hyperthyreose eingeführt. Bei umschriebener Indikation hat sie sich bereits jetzt ihren festen Platz erobert. Allerdings ist sie erst im Begriff sich allgemein durchzusetzen, so daß eine endgültige Beurteilung ihres Wertes noch nicht möglich ist. Doch kann man jetzt schon sagen, daß sie jede der bisher bekannten Behandlungsmethoden in ihrer Wirksamkeit übertrifft, da sie in praktisch allen Fällen zur Heilung führt.

Das Behandlungsprinzip beruht darauf, daß das Radiojod genau wie beim diagnostischen Versuch ganz bevorzugt in der Schilddrüse gespeichert wird. Es unterscheidet sich also in diesem Punkt nicht vom stabilen Jod. Die Konzentrierung beträgt das 10000fache gegenüber anderen Geweben. Dementsprechend ist die Intensität der inneren Bestrahlung außerordentlich hoch. Das Radiojod wird in die Epithelzelle aufgenommen und in das hier gebildete Hormon eingebaut. Nur erfolgt die Aufnahme in die hyperthyreotische Schilddrüse in noch stärkerem Maße, da ihr Jodsog ganz besonders groß ist und den Jodsog der gesunden Drüse um das 10fache übertreffen kann. Dabei zerstört es diese Zelle oder hemmt mindestens ihre Aktivität, ein großer Vorteil gegenüber der Behandlung mit Röntgenstrahlen oder Radium, die von außen wirken und immer einen Hautschaden setzen. Bei den stark hyperthyreotischen Drüsen wird es allerdings auch schnell wieder eliminiert. Die Gesamtdosis der Röntgenstrahlen ist meist auf 2000 r limitiert, während man mit Radiojod leicht 10000 r zur Wirkung an der Schilddrüse bringen kann. Bereits inaktiviertes Gewebe nimmt das Radiojod nicht mehr an, während es von dem noch hypersekretorischen Gewebe begierig aufgenommen wird. Auf diesem Wege kommt es tatsächlich zu einer fortschreitenden Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion. Die Speicherung erfolgt so lange, bis fast die gesamte Radioaktivität des in den Organismus eingebrachten Jodisotops verlorengegangen ist. Der Rest wird durch die Nieren ausgeschieden. Nach 2 Monaten ist kaum noch eine Radioaktivität in der Schilddrüse nachzuweisen. Zur Wirkung im Schilddrüsengewebe kommen die von Radiojod ausgesandten Betastrahlen.

muß man mit 3–6 bei Verwendung mit Methylmerkaptoimidazol mit 2–3 Wochen rechnen. Bei großen Drüsen ist eine lange präoperative Behandlung notwendig und zwar sowohl bei diffus vergrößerten als ganz besonders bei adenomatösen Drüsen. Wurde vor Einsetzen der antithyreoidalen Behandlung Jod verabfolgt, so zieht sich das Abklingen des Grundumsatzes besonders lange hinaus. Das gleiche gilt für Kranke in höherem Alter.

In den letzten zwei bis drei Wochen ante operationem fugt man Lugolsche Lösung hinzu, indem man die antithyreoidale Behandlung unverändert fortlaufen läßt. Dieses Vorgehen hat sich als vorteilhaft gegenüber einer anderen Methode erwiesen, bei der man von vornherein Jod zugibt oder die antithyreoidale Substanz absetzt und allein Jod verabfolgt. Wie stets prüft man zunächst die Jodverträglichkeit, indem man mit 3mal 1 Tropfen Lugolscher Lösung beginnt. Sodann steigert man auf 3mal 4–5 Tropfen, so daß man in etwa 2–3 Wochen die Gesamtdosis von 150–200 Tropfen erreicht (Scheicher). Dies gilt für ernste Hyperthyreosen; bei leichteren Fällen kann man wesentlich niedriger dosieren (80 bis 100 Tropfen insgesamt). 200 Tropfen entsprechen einem Jodgehalt von etwa 250 mg. Die hier angegebene Jodmenge ist also wesentlich größer als sie nach den theoretischen Erörterungen auf S. 166 notwendig wäre*.

Der Erfolg der Vorbehandlung muß sehr genau beobachtet werden, um Fehlschläge zu vermeiden. Die bald eintretende günstige Wirkung erkennt man am Abklingen der allgemeinen Unruhe, dem Rückgang der Pulsfrequenz, der Rhythmisierung der Herzstätigkeit und an der Gewichtszunahme, die wie gewöhnlich erheblich ist. Den günstigsten Zeitpunkt zur Operation ersieht man am besten am klinischen Gesamtbild und an der Grundumsatzkontrolle. Erst erreicht, wenn der Grundumsatzwert zwischen 0 und +10% liegt. Die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods hat nur vor Beginn der Joddarreichung Sinn. Später kommt nur das BEI in Frage. Für den Radiojodtest gilt das gleiche; auch hier hat nur die Hormonphase und die Konversionsquote Bedeutung. Außerdem kommt die Cholesterinbestimmung in Frage, die wegen ihrer bereits erwähnten großen Streubreite aber nur ungenaue Anfangswerte ergibt. Ihr Ansteigen während der Vorbehandlung ergibt aber doch wertvolle Hinweise. Hohe Werte zeigen das Erreichen der hypothyreoten Grenzzone an.

Kommt es während der Phase der Jodapplikation zu erneuten toxischen Zeichen, so ist das Jod abzusetzen und mit der antithyreoidalen Therapie ertl. mit gesteigerter Dosis allein fortzufahren, bis diese Zeichen wieder geschwunden sind. Erst dann wird wieder vorsichtig Jod von neuem gegeben.

Soll die konservative Behandlung der Hyperthyreose nie schematisch durchgeführt werden, so gilt das gleiche für die Vorbehandlung vor der Operation. Sie ist nach Art und Größe der Struma zu variieren, wobei besonders auch der Gesamtzustand und das Alter des Patienten sowie die Schwere der Schilddrüsen

* Nach E. C. Bartels (1 c) ist die Verwendung von jodhaltigen antithyreoidalen Substanzen sowie der kombinierte Gebrauch von antithyreoidalen Substanzen und Jod zu vermeiden, wenn es sich um adenomatöse Drüsen oder auch um sehr große diffuse Strumen handelt. Doch bedarf diese Frage noch weiterer Bearbeitung (siehe auch S. 170).

Andere Autoren empfehlen pro Gramm Drüse 200–250 μC (Haines) 200 bis 300 μC (Odenthal) oder in Röntgenäquivalenten 8 bis 12000 rep/Gramm bei einzeitiger Therapie (Horst). Die im einzelnen angegebenen Dosen schwanken ganz beträchtlich. Im allgemeinen wird man zwischen 100 und 250 $\mu\text{C/g}$ bei der diffusen Struma und bis zu 350 $\mu\text{C/g}$ bei der hyperthyreotischen Knotenstruma verwenden. Die Schwankungen in den Literaturangaben hängen mit dem unterschiedlichen Krankengut und mit regionalen Besonderheiten zusammen.

Das Ideal ist natürlich eine vorher berechnete Dosis in einer einzelnen Gesamtgabe zu verabfolgen. Wegen der Schwierigkeiten in der Vorhersagbarkeit der Wirkung gibt man aber am besten zunächst nur zwei Drittel der berechneten Dosis, um eine Hypothyreose zu vermeiden und appliziert den Rest in einer zweiten Gabe. Der erwünschte Erfolg stellt sich aber in 75% aller Fälle schon nach der ersten Gabe in ausreichendem Maße ein. Die Größe der Gesamtdosis schwankt für die diffuse Struma je nach Alter des Kranken, Größe der Drüse und Schwere der toxischen Erscheinungen unter Umständen ganz erheblich. Die extremen Werte liegen vielleicht zwischen 4 und 25 mC. Im allgemeinen bewegen sich die Gesamtdosen aber zwischen 6 und 15 mC.

Die Beurteilung des Erfolges geschieht in gleicher Weise und mit den gleichen Kriterien wie bei der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen. Auch hier kommt es zur Besserung der subjektiven Beschwerden, Gewichtszunahme, Absinken der Pulsfrequenz und des Grundumsatzes. Auch hier ist die Höhe des eingegebenen Jods ein besonders feiner Indikator. Die Struma geht meist auf normale Größe zurück. Man kann damit rechnen, daß sich ihr geschätztes Gewicht auf die Hälfte reduziert (Abb. 12).

Im Gegensatz zur Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen findet man in den ersten beiden Wochen nach der therapeutischen Gabe von Radiojod der Besserung vorausgehend manchmal eine Verschlimmerung der toxischen Symptome, die mit Druckgefühl im Halbe und mit Schluckbeschwerden beginnt. Unter Ansteigen der Pulsfrequenz kommt es zu allgemeiner Unruhe, Schwitzen, Hitzegefühl usw. Der Zustand kann sich bis zur thyreotoxischen Krise steigern. Da

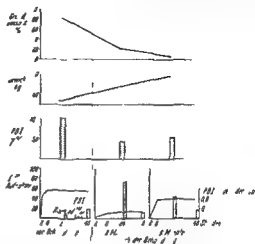


Abb. 12

Behandlung einer Hyperthyreose mit Radiojod. Hermann H., 67 Jahre (Nr. 23799/57). Seit 3 Monaten Unruhe, Schwitzen, Fingertremor, Gewichtsverlust um 10 kg, Herzpalpation, Schwellung des Halses. Befund: 168 cm, 83 kg, kein Exophthalmus, Leichte diffuse Vergrößerung beider Schilddrüsenlappen. Puls 96/Min, Grundumsatz +85, -73, Serumcholesterin 132 mg. Therapie: 6 mC Radiojod. Die zunächst stark depressive Jodaufnahme hat sich nach 6 Monaten normalisiert.

deren Reichweite etwa 0,23 cm beträgt. Nachdem man zunächst das Isotop I^{130} verwandt hatte, benutzt man jetzt ausschließlich das Isotop I^{131} , das die besonders günstige physikalische Halbwertszeit von 8 Tagen hat und deshalb leicht zu handhaben ist.

Die mit Radiojod behandelte Schilddrüse zeigt histologisch deutliche Veränderungen. Man findet unregelmäßige, bizarr geformte Zellkerne und Verzerrungen des Chromatins, ungleichmäßige Höhe der Epithelzellen und Fibrose. Die ganze Drüse kann atrophisch sein und gelegentlich auch Verwachsungen mit den umgebenden Geweben aufweisen. Die Radioautogramme zeigen, daß manche Acini, obwohl histologisch schwer verändert, noch imstande sind, Jod im Radiojodtest aufzunehmen (*Dobyns*). Möglicherweise können solche Zellen, die nicht ganz zerstört sind, auch noch bis zu einem gewissen Grade Hormon bilden. Anscheinend vermindert sich in manchen hyperthyreotischen Drüsen die Funktion zusammen mit dem Auftreten histologischer Veränderungen nur langsam und schreitet noch zu einer Zeit fort, in der das radioaktive Jod mit Sicherheit schon wieder aus der Drüse geschwunden ist.

Auch bei dieser Behandlung ist das Ziel, die hyperthyreotischen Erscheinungen zu beseitigen, dabei aber nicht in die hypothyreote Funktionszone einzutreten. Dieses Ziel ist nicht leicht zu erreichen, weil man noch keine ganz sicheren Anhaltspunkte für die notwendige Größe der Dosis hat und weil die Empfindlichkeit der Drüsen gegenüber Radiojod von Mensch zu Mensch wechselt. Hinzu kommt, daß man mit der Verabfolgung des Radiojods ähnlich wie mit der Thyreoidektomie endgültige Verhältnisse schafft, die man nicht mehr rückgängig machen kann.

Um die Dosis zu bestimmen, muß man das Gewicht der Schilddrüse ihr Speichervermögen für Radiojod und — wenn möglich — auch die Verweildauer des Jods in der Drüse kennen. Das Gewicht kann man nur schätzen. Es beträgt bei einer eben zu tastenden Drüse etwa 25–30 g. Etwas genauer kann man das Gewicht abschätzen, wenn man ihre Umrisse in einer Isoimpulsart oder im Szintigramm bestimmt. Ganz unsicher wird die Schätzung, wenn die Drüse einen substernalen Anteil hat. Speichervermögen und Verweildauer bestimmt man im Radiojodtest. Die Verweildauer ist nicht ganz einfach zu ermitteln, weil dazu mehrere Radiojoduntersuchungen in einem längeren Zeitraum nötig sind. Einen besonderen Unsicherheitsfaktor stellt die unregelmäßige Verteilung des Radiojods in der Schilddrüse dar. Dies gilt besonders für die Knotenkropfe, in denen sich das Radiojod auf atrophische Knoten, Kolloid und hyperplastisches Gewebe in einer kaum zu übersehenden Weise verteilt. Insgesamt brauchen sie eine höhere Dosis als eine diffuse Struma. Hinzu kommt, daß nicht alle Epithelzellen in gleicher Weise strahlenempfindlich sind. Zudem ist es wahrscheinlich, daß sich der Jodstoffwechsel der Schilddrüse, deren innere Bestrahlung ja über Wochen geht, während der Zeit verändert. Der Unsicherheitsfaktoren sind also viele. Eine einfache Formel für die anzuwendende Dosis, die aber auch nur einen Annäherungswert darstellt, ist die folgende:

$$\text{Dosis in mC} = \frac{\text{Schilddrüsengewicht in g} \cdot (100-200 \mu\text{C}) \cdot 100}{\% \text{ des gespeicherten } I^{131}}$$

2 Eine antithyreoidale Substanz, am besten Methylmerkaptoimidazol wird über 2–4 Wochen gegeben und 4 Tage vor Beginn der Radiojodtherapie abgesetzt

3 Am Tage der Verabfolgung der therapeutischen Radiojoddosis wird eine genaue Radiojoduntersuchung durchgeführt

4 Die initiale therapeutische Radiojoddosis beträgt 140 μC pro Gramm Schilddrüse unter der Voraussetzung daß die Radiojodaufnahme 60% betrug. Bei abweichender Aufnahme ist die Dosis entsprechend zu variieren

5 Bei Vorliegen einer schweren Hyperthyreose wird eine Woche nach Beginn der Behandlung mit einer neuen Methylmerkaptoimidazolbehandlung angefangen. Sie soll sich über einige Wochen erstrecken. Dies letztere erfordert eine etwas erhöhte Radiojoddosis

■ Zeigt sich nach Ablauf von 8 Wochen keine Besserung so wird die gleiche Radiojoddosis noch einmal gegeben. Ist die Besserung nur mäßig so erhält der Patient noch einmal die Hälfte der ersten Dosis. Ist über eine einwandfreie Besserung eingetreten so wartet man in jedem Falle noch 1–2 weitere Monate ab und beobachtet in dieser Zeit den Patienten

Bei dieser beschriebenen Vorbehandlung mit antithyreoidalen Substanzen sind die Resultate ausgezeichnet. Man setzt damit den Gehalt der Schilddrüse und des Blutes an Hormon herab und vergrößert außerdem noch die Radiojodaufnahme in der Schilddrüse durch Steigerung ihres Jodsogs (Ruckstoßphänomen). Von zweifelhaftem Wert ist es aber wie es manche Autoren vorschlagen während der Ausbildung einer Krise Jod in therapeutischen Dosen zu verabfolgen. Man bessert zwar die Symptome verringert aber in unerwünschter Weise durch die Jodspeicherung die Verweildauer des Radiojods in der Schilddrüse

In bezug auf den Jodstoffwechsel nach abgeschlossener Radiojodbehandlung konnte Horst drei verschiedene Gruppen die klinisch alle Permissiven mit normalisiertem Grundumsatz aufwiesen unterscheiden. In der ersten Gruppe zeigte der Radiojodstoffwechsel eine völlige Normalisierung. In einer zweiten Gruppe ist zwar die Radiojodspeicherung normal geworden, der Jodumsatz innerhalb der Schilddrüse sowie die Hormonausschüttung bleibt aber erhöht. Die dritte Gruppe läßt bei klinischer Heilung erhöhte Werte in beiden Phasen des Jodstoffwechsels (Speicherung, Umsatz und Ausschüttung) erkennen. Sie dürften auf der auf Seite 181 erörterten Verminderung des Jodreservoirs der behandelten Schilddrüse beruhen (s. Abb. 9 S. 182).

Wie schon erwähnt bereiten die hyperthyreotischen Knotenkropfe auch bei der Radiojodtherapie größere Schwierigkeiten als die diffusen Strumen. Einmal ist die Dosis wegen der unregelmäßigen Verteilung des Jods in der Drüse schwer abzuschätzen. Dazu kommt daß besonders große Dosen nötig sind um einen euthyreoten Funktionszustand zu erzielen. Während Crile bei den Basedow-Strumen im Durchschnitt 14 mC benötigte, brauchte er bei den Knotenkropfen im Mittel 42 mC. Manchmal werden 90–100 mC benötigt. Die ungleichmäßige Verteilung von über- und unterfunktionierendem Gewebe mit ihrem verschiedenen Jodsog bringt es mit sich daß manche Gewebsabschnitte mit dem Radiojod nicht genügend in Berührung kommen und in der Hormonsynthese fortfahren während

sich das eiweißgebundene Jod im Serum während dieser Zeit erhöht und sogar Thyroglobulin, das man sonst nur in den Acini findet, im Blut auftritt, muß man annehmen, daß aus den zerstörten Acini noch vorhandenes Schilddrüsenhormon ausgeschüttet wird. Es ist verständlich, daß dies bei großen und toxischen Strumen in besonderem Maße der Fall ist. Aus diesem Grunde muß man bei Vorliegen von Kardiopathien mit der alleinigen Radiojodbehandlung zurückhaltend sein, da es zur Verschlechterung des Herzbefundes mit akuten Dekompensationen und Auftreten von absoluter Arrhythmie bei vorheriger regelmäßiger Herztatigkeit kommen kann.

Es ist deshalb zweckmäßig, die Radiojodmethode mit einer medikamentösen antithyreoidalen Therapie zu kombinieren. Am besten ist dazu das Methylmerkaptoimidazol wegen seines schnellen Wirkungseintritts geeignet, während Propylthiouracil wegen seiner langsamer einsetzenden Wirkung kaum in Frage kommt. Man dosiert das Methylmerkaptoimidazol nicht anders als bei alleiniger Verabfolgung. Man sieht dabei klinische Besserungen und Abfall des eiweißgebundenen Jods lange bevor das Radiojod wirksam sein kann. Die beschriebenen Verschlimmerungen bleiben dann aus.

Eine empfehlenswerte Verbesserung der Behandlungsmethode stammt von Fraser und Mitarbeitern. Sie führen eine Vorbehandlung mit antithyreoidalen Substanzen über 2 Wochen durch und geben gleichzeitig 0,1 mg Thyroxin, um den Hormongehalt der Drüse herabzusetzen. Sodann folgen 3 Wochen mit der halben Dosis der antithyreoidalen Substanzen (Methylthiouracil oder Neomerkazol) und eine größere Thyroxindosis (0,15–0,3 mg). 4 Tage vor der Radiojodgabe wird diese Vorbereitung abgeschlossen, alle Medikamente werden abgesetzt. Der Vorteil dieser Behandlung besteht darin, daß nun das Radiojod länger in der Schilddrüse verweilt. Die biologische Halbwertszeit vergrößert sich von 10 auf 28 Tage. Die Dosen der genannten Autoren liegen bei 100, 150 und 250 $\mu\text{C/g}$ Schilddrüsengewebe.

Das Maximum der Wirkung einer einmaligen Radiojodgabe ergibt sich nach 1–5 Monaten im allgemeinen zwischen der 5. und 10. Woche. Eine weitere Radiojodbehandlung erweist sich als notwendig, wenn sich nach 2 Wochen kein deutlicher Erfolg eingestellt hat oder wenn es nach 4 Wochen zu einer Besserung, dann aber wieder zu einer Verschlechterung der toxischen Symptome kommt. Die Höhe der zweiten Dosis hängt von dem Erfolg der ersten ab. Crile verdoppelt die Dosis bereits, wenn der Grundumsatz nach 2 Monaten nicht beeinflußt worden ist. Hat sich der Grundumsatz um die Hälfte vermindert, so gibt er dieselbe Dosis noch einmal. Bei einem Abfall um zwei Drittel verabfolgt er die halbe erste Dosis. Liegt der Grundumsatz aber bei +20% und bessert sich der Zustand weiterhin, so wartet man ab, weil in diesem Fall eine weitere Besserung zu erwarten ist.

Wurde vor der Radiojodbehandlung Jod zu therapeutischen Zwecken verabfolgt, so ist es mindestens einen Monat vor Beginn der Behandlung abzusetzen. Als Anhalt für das praktische Vorgehen hat sich folgendes Verfahren nach Williams allgemein bewährt.

1–4 Wochen vor Beginn der Radiojodtherapie muß jede Jodmedikation abgesetzt werden.

die überaktiven als erste außer Funktion gesetzt werden. Dies ist auch wohl der Grund dafür, daß sehr oft mehrmalige Wiederholungen der Radiojodgaben nötig sind, um allmählich das hyperthyreotische Gewebe zu zerstören. Berücksichtigt man diese Umstände, so ist auch eine solche Hyperthyreose in 5–6 Monaten zu beherrschen. Damit kommt es auch zu einer beträchtlichen Größenverminderung des Kropfes. Aber natürlich verschwindet er nicht ganz. Die seltenen toxischen Adenome kommen für diese Therapie nicht in Betracht. Sie sollen gleich dem Chirurgen zugeführt werden.

Da die Therapie mit Radiojod zumindest wenn sie mit einer einzigen Gabe durchgeführt wird, nicht zu steuern ist, ist es verständlich, daß die Zahl der Hypothyreosen als Folge einer Überdosierung relativ hoch ist. Sie liegt in den verschiedenen Statistiken etwa bei 3–12%. Hinzu kommt noch eine Anzahl von leichteren Hypothyreosen, die mit Hormonzufuhr leicht zu beherrschen sind. Bei vorsichtiger protrahierter Behandlung und mehreren Einzeldosen reduziert sich diese Zahl aber erheblich. Bei der Behandlung der Knotenkropfe kommt es nur selten zu einer Unterfunktion, da sie wesentlich resistenter gegenüber dem Radiojod sind.

Der Exophthalmus wird nicht so günstig beeinflusst wie bei der Therapie mit antithyreoidalen Substanzen. In einem Teil der Fälle kommt es zu einer vorübergehenden oder dauernden Verschlechterung (10–12%). Ein Drittel der Fälle zeigt Konstanz in den übrigen tritt eine Besserung ein. Diese insgesamt ungünstigeren Ergebnisse hängen ebenfalls mit der schlechten Steuerbarkeit der Therapie gegenüber der medikamentösen zusammen, bei der es viel leichter möglich ist, den Grundumsatz etwas oberhalb des Nullpunktes zu halten und so den Hypophysenvorderlappen nicht zu stimulieren.

Sonstige unerwünschte Nebenerscheinungen treten bei dieser Art der Behandlung in erfreulicher Weise ganz zurück. Wir kennen keine Rezidivschädigung und keine Tetanie. (Ein einziger Fall von temporärer Schädigung der Epithelkörperchen nach Radiojodbehandlung wurde von Tighe mitgeteilt, eine Rarität!) Prevot und Horst berichten über rheumatoide und polyarthritische Beschwerden, die sie in Zusammenhang mit Funktionsstörungen der Nebennierenrinde bringen. Menstruationsstörungen als Ausdruck etwaiger Keimdrüschenschädigung sind nicht bekannt geworden, ebenso wenig Knochenmarkschädigungen.

Fast immer verkleinert sich die Drüse unter der Radiojodbehandlung deutlich. Die Ursache ist in der Zerstörung der sezernierenden Zellen und in der Entwicklung von Bindegewebszügen zu erblicken. Dies gilt besonders für die diffusen, weniger für die knotigen Strumen. Dieser Schrumpfung kann in den ersten zwei Wochen nach Beginn der Behandlung eine odematöse Schwellung vorausgehen, die sich subjektiv in Trockenheit im Halse und Schluckbeschwerden (wie bei einer Thyreoiditis) äußert. Dies ist das Stadium schwerer bioptisch nachweisbarer Zellveränderungen, die erst langsam der Degeneration und Narbenentwicklung Platz machen.

Über 36 mit Radiojod behandelte Patienten der Dusseldorfer Klinik gibt die Tabelle 8a Auskunft. Bei weiteren 14 Patienten ist die Behandlung noch nicht abgeschlossen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen daß das wichtigste Indikationsgebiet für die Radiojodbehandlung die toxische diffuse Struma darstellt. Hier steht das Radiojod in Konkurrenz mit der Resektion und den antithyreoidalen Substanzen. Ganz besonders geeignet für die Radiojodbehandlung sind Patienten im mittleren oder höheren Alter oder hinfällige Personen, denen man einen chirurgischen Eingriff oder die komplizierte Mitarbeit erfordernde Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen nicht zumuten kann.

Zum relativen Indikationsgebiet gehören die Knotenkropfe, die man nur mit hohen Radiojoddosen beherrschen kann und die sich bestenfalls verkleinern, aber nicht ganz zurückbilden. Da die antithyreoidalen Substanzen hier auch keinen besseren Erfolg aufzuweisen haben, gehören diese Strumen am besten in die Hände des Chirurgen, besonders wenn es sich um große mehrknotige oder um einknotige Strumen handelt. Bei kleinen mehrknotigen Strumen wird man je nach Situation antithyreoidale Substanzen, die Radiojodbehandlung oder den chirurgischen Eingriff wählen.

Eine Gegenindikation stellt die substernale intrathorakale Struma dar, für die wegen der Gefahr der Vergrößerung nur die Operation in Frage kommt. Ferner wird man bei Kindern und jüngeren Menschen, die im geschlechtsreifen Alter stehen, Radiojod vermeiden, weil man wegen der noch zu kurzen Zeitspanne der Erfahrung gar nicht weiß, inwieweit es Keimschädigungen und Mutationen auslöst. Wenn auch die Schilddrüse den weitaus größten Teil des Radiojods an sich reißt, wird doch ein Teil des mit Radiojod behafteten Schilddrüsenhormons von den Epithelzellen der Schilddrüse ins Blut ausgeschüttet (und zwar um so schneller, je hyperaktiver die Schilddrüse noch ist) in der Peripherie umgesetzt und dann zum größten Teil wieder in die Schilddrüse aufgenommen, wo sich das selbe Spiel wiederholt, so daß jedes Radiojodatom im Laufe der Wochen die Schilddrüse und die Blutbahn sehr oft passiert. Dies ist auch der Grund, weshalb man es bei bestehender Gravidität überhaupt vermeiden sollte, unter allen Umständen nach dem zweiten bis dritten Monat der Gravidität, da nach *Hodges* und Mitarbeitern die menschliche fetale Schilddrüse bereits in der zwölften Schwangerschaftswoche die Fähigkeit ¹³¹I zu speichern aufweist. Auch bei hochtoxischen Basedowstrumen mit starken hyperthyreotischen Erscheinungen muß man sich die alleinige Durchführung einer Radiojodtherapie sehr überlegen, weil der Wirkungseintritt zu lange auf sich warten läßt und ein schneller Erfolg zu wünschen ist. Man wird hier von einer Radiojodtherapie erst dann Gebrauch machen, wenn man die toxischen Erscheinungen zuvor mit antithyreoidalen Substanzen beseitigt hat. Das gleiche gilt von den Thyreokardiopathien. Hier ist die initiale Verschlimmerung, die zu toxischen Krisen mit Vorhofflimmern und Tachyarrhythmie führen kann, zu fürchten. Der schnellwirkenden krisenlosen medikamentösen antithyreoidalen Vorbehandlung ist in diesen Fällen der Vorzug zu geben. Toxische Adenome (sogenannte heiße Adenome) sprechen auf die Radiojodbehandlung nicht immer an. Für sie kommt dann die chirurgische Therapie in Frage. Schließlich soll man das Radiojod bei gleichzeitig bestehender Nierenerkrankung vermeiden, weil in diesem Fall die Ausscheidung des Radiojods verzögert sein kann.

die *Plummersche* Jodvorbehandlung vor der Operation regelmäßig durchgeführt wird. Aber auch damit ist die Gefahr keineswegs gebannt. Auch jetzt entwickeln sich Krisen, da die Vorbehandlung mit Jod nicht genügend zuverlässig und nur für eine begrenzte Zeit wirksam ist.

Es kommt ganz entschieden darauf an, daß der Patient in euthyreotem Zustand zur Operation gelangt, und das ist nach unserem heutigen Stand der Kenntnisse nur nach vorhergegangener kombinierter Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen und Jod zuverlässig zu erreichen. Eine thyreotoxische Krise kann sich bei einem solchen Patienten nicht ereignen, weil in diesem Falle die Schilddrüse nur geringe Hormonspeicher enthält, so daß eine plötzliche Ausschüttung des Körpers mit Schilddrüsenhormon unmöglich ist. Hinzu kommt, daß die weitere Hormonproduktion in der Schilddrüse durch die antithyreoidalen Substanzen in beliebigem Maße gehemmt werden kann. Die wichtigste und einzige Ursache für das Auftreten einer postoperativen Krise ist demnach die unzureichende Vorbehandlung. Man sollte deshalb nicht nur auf die Normalisierung des Grundumsatzes Wert legen, sondern auch darauf achten, daß der Gewichtsverlust zum größten Teil aufgeholt und die Pulsfrequenz zuverlässig zur Norm zurückgekehrt ist. Keinesfalls darf sich der Patient noch im Zustand der Unterernährung befinden. Außerdem kann sich über auch eine Infektion etwa eine Bronchopneumonie, eine Nachblutung oder ein Versagen des Herzens verhängnisvoll auswirken (s. präoperative Behandlung S. 196).

Hinsichtlich der Pathogenese der postoperativen Krise ist es wahrscheinlich, daß die mechanische Reizung der Drüse, die ihre Hormonspeicher vorher noch nicht entleert hat, während der Operation zu einer Hormonausschüttung und damit zu einer Hormonüberschwemmung des Körpers führt. Dafür spricht sehr, daß Krisen bei ausreichender antithyreoidaler Behandlung nicht vorkommen. Ein Aufflackern der Krankheitserscheinungen, das im Prinzip etwas Ähnliches darstellt, sieht man auch nach der Entfernung eines eosinophilen Hypophysenadenoms, wobei es unter Umständen zur Manifestation eines bis dahin latenten Diabetes kommen kann, wohl durch plötzliche Ausschüttung des diabetogenen Vorderlappenfaktors (*Olerudse* und *Tonnis*). Ob sich die Theorie des akuten Jodmangels (*Waldenström*) oder der Hypothyroxinämie (*Vahaux*) wird stützen lassen, erscheint überaus fraglich. Hier können nur Untersuchungen des Jodstoffwechsels mit modernen Methoden, insbesondere die Bestimmung des eiweiß gebundenen Jods in der kritischen Phase weiterhelfen. Das scheint aber recht schwierig zu sein, denn in den Kliniken mit gut eingerichteten Laboratorien kommen diese kritischen Zustände zunehmend weniger vor. Als erschwerender Umstand kommt hinzu, daß diese Kranken gewöhnlich mit hohen Joddosen vorbehandelt sind, so daß die Untersuchung des Jodstoffwechsels zu Fehlschlüssen führt. Bei stattgehabter Jodvorbehandlung kommt nur eine Bestimmung der eigentlichen Schilddrüsenhormone in Form des BEI in Frage.

Einer akuten Überschwemmung des Körpers mit Schilddrüsenhormon entspricht auch das klinische Bild, das zumeist einer Übersteigerung der üblichen toxischen Symptome gleicht. Unter weiterem Anstieg der Pulsfrequenz entwickelt sich das Bild schwerster Unruhe und Erschöpfung, das zu Kollaps, tiefem Koma

8 Die thyreotoxische Krise

Unter thyreotoxischer Krise verstehen wir eine akut einsetzende höchst bedrohliche Steigerung der hyperthyreotischen Erscheinungen die fast immer durch einen stress in weitestem Sinne ausgelöst wird und vorwiegend Kranke betrifft die sich bereits vorher in einem schlechten Allgemeinzustand befanden oder unzureichend behandelt waren. Endogene Faktoren und exogene Reize treffen bei Auslösung dieses Schilddrüsengewitters zusammen. Über die endogenen Faktoren wissen wir sehr wenig. Es sind keineswegs nur die schwersten Formen der Hyperthyreose die von einer toxischen Krise betroffen werden. Sie kann sich auch bei leichten und mittelschweren Krankheitszuständen entwickeln obwohl die von vornherein schwereren entschieden bevorzugt befallen sind. Wie schon erwähnt werden die Hyperthyreosen mit knotigen Strumen fast immer verschont wie sich überhaupt alle phasen- und krisenhaften Prozesse vorwiegend in den diffusen Strumen abspielen. Das weibliche Geschlecht ist häufiger als das männliche befallen. Viele der Kranken sind durch längeres Bestehen der Hyperthyreose bereits in einen adynamischen Zustand der Erschöpfung gekommen bevor die Krise ausbricht. Dieser Verlust der Körperreserven infolge anhaltend hoher Kalorienverluste ohne adäquate Behandlung scheint eine wesentliche Bedingung für den Ausbruch der Krise zu sein.

Über die möglichen exogenen Faktoren sind wir ein wenig besser informiert. Prinzipiell kann jeder stress die Krise auslösen. Besonders sind es vernachlässigte und unzureichend behandelte Infektionskrankheiten vor allem aber auch Verletzungen und chirurgische Eingriffe irgendwelcher Art die eine bestehende Hyperthyreose zur Dekompensation führen. Am bedrohlichsten ist die thyreotoxische Krise die postoperativ nach der Schilddrüsenresektion auftritt. Es darf aber nicht vergessen werden daß auch andere therapeutische Maßnahmen wenn nicht zur Krise so doch zu einer krisenhaften Verschlimmerung der Hyperthyreose führen können. So ist es bekannt und beschrieben daß die Röntgenbestrahlung eine akute Krise auslösen kann. Das gleiche gilt von der Radiojodbehandlung der Schilddrüse. Hier tritt die Verschlimmerung nicht sofort sondern der ganz allmählichen Einwirkung des Radiojods entsprechend erst in der zweiten Woche nach der Behandlung ein (daher auch die Forderung die ersten Wochen der Radiojodbehandlung mit einer schnellwirkenden antithyreoidalen Substanz etwa dem Mergaptomidazol zu überbrücken). In beiden Fällen dürfte es sich um vermehrt ausgeschüttetes Schilddrüsenhormon handeln. Weniger bekannt ist daß auch bei Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen leichte Verschlimmerungen deren Entstehung allerdings schwer zu erklären ist vielleicht aber auf einer beschleunigten Entleerung der Speicher beruhen im Beginn auftreten können.

Am bedrohlichsten ist die thyreotoxische Krise die im Anschluß an eine Schilddrüsenresektion auftritt. Die Pathogenese dürfte ganz ähnlich wie bei den interistischen Formen sein so daß eine Abtrennung im nosologischen Sinne nicht notwendig ist. Die Häufigkeit dieses postoperativen Ereignisses das früher die Mortalität der Operierten bis zu 20% bestimmte ist stark zurückgegangen seit

Bildung sondern auch die Ausschüttung des Hormons gehemmt wird während die antithyreoidalen Substanzen zwar für sich allein auch die Produktion bremsen aber das bereits gebildete Hormon schnell aus der Drüse in die Blutbahn bringen. Trotzdem kann man unter dem Schutz hoher Jodgaben bereits mit der Applikation einer schnell wirkenden antithyreoidalen Substanz am besten Methylmerkaptoimidazol beginnen. Die stets vorhandene Anoxie wird durch Inhalation von Sauerstoff (Sauerstoffzelt) mit 5%iger Kohlensäure bekämpft, die Kollapsneigung und Wasserverarmung durch reichliche intravenöse Infusionen von physiologischer Salzlösung mit Zusatz von Glukose gegebenenfalls auch durch Bluttransfusionen. Da ein Versagen der Nebennierenrinde anscheinend oft eine Rolle spielt empfiehlt sich insbesondere auch zur Normalisierung des Mineral- und Wasserhaushaltes die Verabreichung wässriger Nebennierenrindenextrakte soweit verfügbar. In Forderung solcher Extrakte kommt die Verabreichung von 100–200 mg Cortison in vier Einzeldosen unter Zugabe von 20 mg eines wasserlöslichen Dexamethasonglukokortikoides in Frage. Besser die 12–24 stündige Infusion von 200 mg Hydrocortison. Sehr wesentlich ist die Verwendung von Antibiotika in Form von Penicillin und Streptomycin um Infektionsherde abzurufen. Bei den meist erregten Kranken kommt man ohne eine Sedierung mit Barbituraten nicht aus. Doch soll man Morphin und ähnlich wirkende Stoffe vermeiden um die bestehende Anoxie durch Beeinflussung des Atemzentrums nicht zu verschlimmern. Im übrigen empfehlen sich kühle Umschläge und Kompressen zur Beruhigung. Dies leitet bereits zu der Frage über wieweit Abkühlungsmaßnahmen im Sinne der Hibernation mit Unterstützung von Megaphonen Hilfe bringen können. In diesem Punkt liegen noch wenige Erfahrungen vor doch besteht die Möglichkeit auf diese Weise über kritische Tage hinwegzukommen (Abb. 13).

III Der maligne Exophthalmus

Der hyperthyreotischen Ophthalmopathie besonders ihrer malignen Form ist in den letzten Jahren wieder eine steigende Beachtung geschenkt worden vor allem seit ihrer Entstehung unter dem Einfluß des Hypophysenvorderlappens diskutiert wird. Auffällig war von jeher daß sich die Augensymptome in weitgehender Unabhängigkeit vom Grade der Hyperthyreose entwickeln. Ihr Auftreten kann dem Ausbruch der Hyperthyreose vorausgehen. Sie kommen aber auch bei völlig normalem Schilddrüsensstatus vor. Andererseits sieht man sie besonders oft und schwer nach erfolgter Schilddrüsenresektion und nach wirksamer Behandlung mit Radiojod deutlich seltener nach Gaben von antithyreoidalen Stoffen. Sofern diese Behandlung in vorsichtiger Dosierung durchgeführt wurde. Man darf sagen daß ihr Auftreten oder ihre Verschlimmerung um so wahrscheinlicher ist je abrupter der Umschlag von der Hyper- zur Hypothyreose erfolgt. Hier liegt ein Vorzug der leicht zu dirigierenden Behandlungsmethoden. Es sind aber phasenhafte Verlaufsformen bekannt bei denen sich die Augen

und schließlich zum Tode führt wenn nicht bald eine wirksame Behandlung einsetzt. Fieber auch ohne nachweisliche Infektion (immer ein sehr ernstes Zeichen!) Erbrechen oft Durchfälle mit Wasserverlusten vervollständigen das Bild. Neben dieser erregten toxischen Krise sind auch Formen beschrieben worden in denen die Apathie im Vordergrund steht und zum Koma überleitet.

Die Therapie der thyreotoxischen Krise. Die so wichtigen vorbeugenden Maßnahmen wurden schon besprochen. Ist eine Krise ausgebrochen so kommt in erster Linie darauf an die weitere Produktion und Ausschüttung von Schilddrüsenhormon so schnell wie möglich zu unterbrechen. Dies erreicht man durch Verabfolgung hoher Jodgaben gleichgültig ob vorher schon eine Jodtherapie durchgeführt wurde oder nicht. So sehr die Jodbehandlung der Hyperthyreose an sich zu widerraten ist so wichtig oft lebensrettend ist sie bei zu gebrochener Krise. Darüber sind sich fast alle Schilddrüsenthérapeuten einig. Am besten verfährt man das Jod intravenös in einer Menge von 10 g bis 15 g in 24 Stunden was

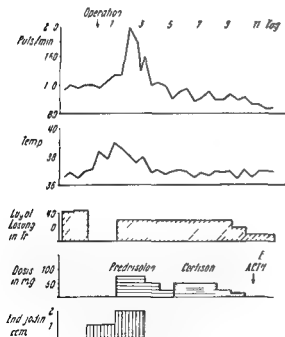


Abb 13

Abb 13 Thyreotoxische Krise nach subtotaler Schilddrüsenresektion

Hans G. N. 31 Jahre (18060/50) Seit einem Jahr Schwellung des Halses seit 9 Monaten Hervortreten der Augen zunehmende Nervosität Herzklopfen profuse Schweißausbrüche Befund 160 cm 48 kg Exophthalmus bds rechts 26 mm links 20 mm Hertel Graefe Moebius Stellwag positiv diffuse Vergrößerung beider Schilddrüsenschenkel rechts mehr als links Halsumfang 42 cm deutliches Schwitzen Pulsfrequenz 112/Min Blutdruck 120/60 mm Hg starker Fingertremor feuchtwarme Haut Grundumsatz +54 +49 Serumcholesterin 80 mg Hormonjod 1890 Gamma Radiojodtest Hyperthyreose — Operationsvorbereitung nur nach Plummer Über 28 Tage 1—45 Tr täglich insgesamt 840 Tr Lugolcher Lösung = etwa 10 g Jod Am 2 Tage post op Freilungszustand mit Schwitzen Bekl. m. mungsgefühle Fieber und Luftebeschleunigung bis 200/Min Therapie siehe Abb 1 Nach 12 Stunden Normalisierung Später euthyreoter Zustand

einer Menge von etwa 8—12 ccm Endojodin entspricht. Kann der Kranke noch schlucken so kann man einen Teil dieser Jodmenge in Form von Lugol'scher Lösung geben (50 Tropfen Lugol'scher Lösung = 63 mg Jod). Die schnelle und durch nichts übertroffene Wirkung des Jods beruht wahrscheinlich darauf daß nicht nur die



Abb 14a



Abb 14b



Abb 14c

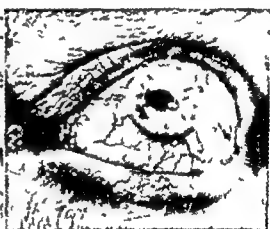


Abb 14d

Abb 14a—1 Maligner Exophthalmus

Wilhelm K. 64 Jahre (16014 o.) seit 2 Jahren Nervosität seit 3 Monaten Gewichtsabnahme um 15 kg Fingertremor Hervortreten erst des linken dann des rechten Auges Schwellung des Halses Befund 143 cm 68,9 kg Feuchte warme Haut beiderseits Exophthalmus nach Hertel rechts 6 links 23 mm kein Gesichtsfeldausfall Leichte diffuse Struma beider Seitenlappen EKG Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern Grundumsatz $-30 -40$ Radiojodtest Typisch Hyperthyreose PBI 14 Halsumfang 38 cm Puls 94 Minute I R 130/70 mm Hg

nannten exophthalmischen Faktors des Hypophysenvorderlappens wird im pharmakologischen Abschnitt 5.6 berichtet Sollte sich die Existenz des letzt genannten Hypophysenhormons bestätigen so würden sich manche Schwierigkeiten in der Deutung der Genese des Exophthalmus beheben Vor allem wurde damit verstanden daß sich der maligne Exophthalmus so oft unabhängig von der Schilddrüsenfunktion entwickelt dem Entstehen der Hyperthyreose

symptome entwickeln oft jahrelang bestehen und ohne erkennbare Ursache wieder verschwinden ein Verhalten das man sonst auch gerade bei hypophysären Erkrankungen beobachtet Auch zum Grundumsatz bestehen keine eindeutigen Beziehungen Es gibt zahlreiche Fälle bei denen der Grundumsatz trotz eindeutiger Progredienz des Prozesses normal ist und bleibt Andererseits verbergen sich aber unter einem scheinbar euthyreoten Zustand latente Hyperthyreose die man erst durch die Analyse des intrathyreoidalen Jodumsatzes erkennt Obwohl Frauen von der Hyperthyreose öfter befallen sind als Männer zeigen sich die Augensymptome in ihrer malignen Form deutlich bevorzugt bei Männern Möglicherweise spielt hier der Einfluß des männlichen Sexualhormons eine Rolle denn Marine beobachtete beim künstlich erzeugten Exophthalmus des Kaninchens eine Abnahme nach Kastration und eine Zunahme nach Verabfolgung von Testosteron Das erwähnte eigenartige klinische Verhalten bezieht sich auf die Ophthalmopathie in ihrer malignen und oft fortschreitenden Form den sogenannten malignen Exophthalmus bei dem der Bulbus in der Orbita vorverlagert ist Daneben gibt es noch andere gutartige Augensymptome wie die Lidretraktion die einen Exophthalmus vortauscht den einfachen Exophthalmus bei der Hyperthyreose das Craefsehe Phänomen usw. die sich mit der Besserung der hyperthyreotischen Symptome weitgehend zurückbilden können

Die klinischen Zeichen des malignen Exophthalmus sind bekannt Im Beginn Druckschmerz und Lichtscheu Lid- und Bindehautodem Tranentraufeln und mangelnder Lidsehluß später Chemosis Paresse der Augenmuskeln und Hornhautgeschwüre Am Fundus sieht man venöse Stauung unter Umständen ein Papillenodem Nicht selten kommt es zum Verlust des Visus oder das Auge muß gar enukleiert werden Es empfiehlt sich den Grad der Vorverlagerung mit dem Exophthalmometer zu verfolgen Jedoch liefert die Methode wegen der erheblichen Streubreite keine exakten Werte Außerdem kommen beim malignen Exophthalmus Spontanschwanngen vor die vor allem bei der Beurteilung der Therapie zu berücksichtigen sind Means und Stanbury bedienen sich der Orbitotonometrie d. h. sie bestimmen den Druck der notwendig ist um das Auge in die Orbita zu drücken Man mißt dabei den Widerstand und die Druckresistenz des retrobulbaren Gewebes Die er Widerstand ist beim malignen Exophthalmus sowie im aktiven Stadium einer Hyperthyreose erhöht Der klinisch wichtige Übergang vom einfachen rückbildungsfähigen Exophthalmus zum progredienten malignen ergibt sich durch das Auftreten des Schmerzes der Lichtscheu der Doppelbilder der Gefäßinjektion der Konjunktiven und der Beeinträchtigung des Allgemeinbefundes (Abb. 14)

Pathologisch anatomisch findet man eine Volumzunahme des retrobulbaren Gewebes wobei zunächst Ödem später eine Anhäufung von Fett fibroem Gewebe und zelligen Infiltrationen auftritt Auch die Augenmuskeln zeigen Ödem Schwund der Querstreifung interstitielle Fibrose und lymphozytäre Infiltration wodurch ihre oft zu beobachtende Paresse zu erklären ist

Über die Möglichkeit im Tierversuch durch Thyreotropin ganz ähnliche Veränderungen zu erzeugen (Smellie, Dobyns) und über die Wirksamkeit des soge-

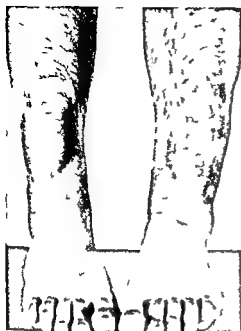


Abb 15a



Abb 15b

Abb 15a und b Lokales Myxodem

Margarete L. 20 Jahre (Hautklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf [Direktor Prof. Dr. Schreus]). Mit 18 Jahren Entwicklung einer Struma und Protrusio bulborum. Keine Therapie. Ein Jahr später eine zunächst linsengroße Schwellung an der Vorderseite des linken Unterhakens. Exzision ein weiteres Jahr später. Um die Narbe herum bald darauf eine ähnliche Schwellung und zwei Monate später eine gleiche symmetrisch am anderen Unterschenkel. Seit einem Jahr jetzige Größe und Beschaffenheit. Vor einem Jahr subtotale Schilddrüsenresektion ohne medikamentöse Vorbehandlung. Hauterscheinungen seither unverändert. Lokale Therapieversuche bisher ohne Erfolg. Befund 162 cm 53 kg. Symmetrischer Exophthalmus mäßigen Grades beiderseits mit Lidanschwellungen. Periphere Kragenschnittnarbe am Hals. Keine Struma. Haut kühl, feucht, deutlicher Virismus örtlich. Je nach flache, rote, derbe etwa um 1 cm erhabene Schwellung an der Vorderseiten beider Unterschenkel von bläulicher Farbe mit großen Poren, relativ stark behaart. Grundumsatz +13. Untersuchung des Radiojodstoffwechsels: Vollig normale euthyreote Stoffwechsellaage. Exzision kollagene Fasern durch Schleimmassen auseinander gedrängt, z. T. hyaliniert. C-färbung gleiches hyaliniert. Epidermis atrophisch. Keine entzündlichen Infiltrationen. (Prof. Gahlen)

eine länger dauernde Behandlung mit getrockneter Schilddrüsensubstanz Thyroxin oder Trijodthyronin durchführen und zwar in einer niedrigen Dosierung, die noch keine künstliche Hyperthyreose hervorruft, die Vorderlappenaktivität aber hemmt. Bei vorgeschrittenen Krankheitserscheinungen bringt diese Behandlung keinen Nutzen. Es hat den Anschein, daß sie um so wirksamer ist, je stärker der Grad der Hypothyreose ist, die besteht oder sich inzwischen entwickelt hat. Dies ist aus der Kenntnis des Rückkoppelungsmechanismus verständlich. Hinzukommt noch, daß bei Vorliegen einer Hypothyreose fast immer eine erhebliche Neigung

voraussetzt oder gerade dann auftritt wenn die Schilddrüsentätigkeit durch therapeutische Maßnahmen gebremst wird. So ließe sich auch die Beobachtung erklären daß beim spontanen Myxödem bei dem praktisch keine sekretorische Funktion der Schilddrüse mehr besteht ein maligner Exophthalmus nicht auftritt obwohl wenigstens im Beginn der Erkrankung eine beträchtliche Erhöhung des Thyreotropinspiegels im Blut nachzuweisen ist.

Gegen die ursachliche Bedeutung einer Vorderlappenhypertrophie bei der Entstehung des Exophthalmus spricht worauf auch *McCullagh* hinweist die Tatsache daß man bei dem mit Akromegalie einhergehenden eosinophilen Adenom der Hypophyse keinen Exophthalmus sieht. So konnten *Oberdisse* und *Tunnus* in 50 Fällen von Akromegalie in keinem Fall einen Exophthalmus feststellen*.

Eigentümlicherweise trifft man den progressiven malignen Exophthalmus gelegentlich kombiniert mit Hautveränderungen besonders im peripheren Bereich der Unterextremitäten an den Fußrücken und im Gesicht die man als lokalisierter Myxödem deuten muß. Sie werden auch bei Hyperthyreosen ohne Exophthalmus gefunden und zwar gerade dann wenn eine erfolgreiche Resektion oder eine Behandlung mit antithyreoidalen Stoffen vorausgegangen ist. Die Haut ist verändert oft etwas gelblich auch rötlich hinterläßt beim Druck eine Dellen. Durch Injektion von Hyaluronidase kann man aber ein deutliches Einsinken erzeugen. Auch hier lassen sich im Gewebe reichliche Mengen von Mucopolysacchariden nachweisen (*Watson und Pearce*). Nach dem Vorgang von *Crynkewich* empfiehlt sich die lokale Injektion von Hyaluronidase mit nachfolgendem Druckverband. Beide Erscheinungen sowohl das lokalisierte Myxödem wie der begleitende Exophthalmus können nach *Karlaby* erfolgreich mit Prednison oder ACTH den Inhibitoren der Mastzellen des Bindegewebes behandelt werden. Außerdem greifen sie auch unmittelbar am Gewebe selbst an. Man verabfolgt 30–40 mg Prednison täglich oder 40 E Depot ACTH jeden zweiten Tag. Kontrolle des Blutdrucks und des Wasserhaushaltes sind dabei wie stets erforderlich (Abb. 1).

Therapie. Im Anfangsstadium der Krankheit d. h. in der Phase des Ödems kann man mit entwässernden Maßnahmen Kochsalzbeschränkung und Diuretika beträchtliche Erfolge erzielen. Die oft zu beobachtende günstige Wirkung des Schilddrüsenhormons in Form getrockneter Schilddrüsensubstanz mag zum Teil mit seiner diuretischen Wirkung zusammenhängen. Im übrigen sind alle ophthalmologischen Maßnahmen zur Beseitigung der Chemois und zum Schutze der Hornhaut anzuwenden. Insbesondere gilt es das Auftreten von Ulzerationen der Hornhaut zu verhindern.

Ist es noch nicht zu einer Bindegewebsentwicklung im retrobulbären Gewebe die nicht mehr reuel bildungsfähig ist gekommen so wird man alle Behandlungsverfahren anwenden die zu einer Bremsung der Hypophysentätigkeit führen. Unter allen Umständen soll man unter Kontrolle der Exophthalmometerwerte

* Allerdings steht es keinesfalls fest daß das thyreotrope Hormon bei der Akromegalie überhaupt in vermehrtem Maße produziert wird. Die Schilddrüse ist zwar in 40% der Fälle vergrößert. Es kann sich aber sehr wohl um eine Hyperplasie handeln die im Rahmen der allgemeinen Vergrößerung der inneren Organe auftritt. Jedenfalls ist eine Funktionssteigerung nach Maßgabe der Radiojoduntersuchung nicht festzustellen.

Schädigung der Schilddrüsenzellen durch die Erreger als vielmehr an entzündungsbedingte Läsionen der Follikel wodurch es zu einem Austreten des Kolloids in die Gewebsspalten in die Lymphgefäße und in die Blutbahn kommt was gewisse leichte hyperthyreotische Zeichen die er beobachtete erklären konnte Es wurde sich also um einen ähnlichen Vorgang wie bei der Radiojodbehandlung der Schilddrüse handeln Das Initialstadium der Radiojodbehandlung hat überhaupt Ähnlichkeit mit einer akuten Thyreoiditis desgleichen die oft mit Fieber einhergehende Schwellung der Schilddrüse nach diagnostischen oder therapeutischen Thyreotropingaben

Die akute Thyreoiditis klingt gewöhnlich im Laufe von ein bis drei Wochen ohne Residuen zu hinterlassen ab Manchmal kann sich auch eine dauernde Unterfunktion die bis zum angedeuteten Myxödem geht anschließen Auch ein Übergang in die subakute und die chronische Form kommt vor In seltenen Fällen kann es während des akuten Stadiums zur eitrigen Einschmelzung des Gewebes mit erneutem Fieberanstieg starker Schwellung Schmerzhaftigkeit bei der geringsten Bewegung starkerer Kompression der Trachea und umschriebener Fluktation kommen In diesem Falle ist baldiges chirurgisches Eingreifen im Zweifelsfalle eine Probepunktion angezeigt da immer mit einer Perforation unter Umständen sogar in das Mediastinum mit tödlichem Ausgang gerechnet werden muß

2 Die subakute Thyreoiditis (Riesenzellenthyreoiditis)

Von der akuten Form kann man die subakute Thyreoiditis abtrennen jedoch nicht immer mit scharfer Grenze Häufig geht sie aus der akuten Verlaufsform hervor während sie in anderen Fällen von vornherein milder und schleicher beginnt Ihre Dauer beträgt einige Monate Auch sie befallt vorzugsweise das 20 bis 40 Lebensjahr und ist bei Frauen ungleich häufiger als bei Männern Auch hier beginnt die Krankheit mit einer schmerzhaften gewöhnlich diffusen Schwellung der Schilddrüse Allerdings kann auch nur ein Lappen oder ein Teil eines Lappens befallen sein Die Temperatur pflegt nur mäßig gesteigert oder subfebril zu sein das Fieber zieht sich aber über Wochen und Monate mit erheblicher Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens hin Der Entzündungsprozeß greift auch hier nicht auf benachbartes Gewebe über Die Drüse ist gegen die Unterlage und die Haut stets gut verschieblich

Die subakute Thyreoiditis ist zuerst von *de Quervain* und *Giordamengo* näher studiert worden Sie fassen sie wie es auch *Crile* tut als eine Krankheitseinheit auf während *Soffer* und *McGavack* sie als eine Vorstufe in der Entwicklung zur Riedelschen Struma ansehen Neben den entzündlichen Rundzelleninfiltrationen die man auch bei der akuten Form sieht ist hier das Gefäßsystem das eine Verdickung der Wände und eine Fibrose des die Gefäße umgebenden Gewebes zeigt befallen Charakteristisch sind die zahlreichen Riesenzellen die der Krankheit den Namen gegeben und zur Verwechslung mit spezifischem tuberkulosem Granulationsgewebe geführt haben Im späteren Verlauf degenerieren die Epithelien Dabei kommt es zum Verlust des Kolloids das in die interfollikulären Räume

Schilddrüse erzielen läßt. Dies ist bei einem Organ, das über eine so ausnehmend gute Blutversorgung verfügt, verständlich.

Vom Gesichtspunkt der medikamentösen Behandlung interessieren hier nicht alle Formen der Schilddrüsenentzündungen, so gehört etwa die *Riedelsche* Form der chronischen Entzündung ausschließlich in die Hände des Chirurgen. Aus differentialdiagnostischen Gründen muß aber auch sie gestreift werden.

Die Entzündung kann eine vorher gesunde oder aber auch eine bereits krankhaft veränderte Schilddrüse befallen. Im ersten Falle spricht man von einer Thyreoiditis, im zweiten Falle, wenn sie bereits kropfig verändert ist, mit einer wenig schönen Wortbildung von einer Strumitis. Unser Interesse beanspruchen vor allem die unspezifischen Entzündungen, da bei spezifischen Entzündungen etwa durch Lues, Tuberkulose, Aktinomykose usw. hervorgerufen, ohnehin nur eine Behandlung des Grundleidens in Frage kommt. Im übrigen unterscheidet man die akute und die subakute Form mit und ohne eitriger Einschmelzung und bei den chronischen Formen die *Riedelsche* und die lymphoide *Hashimoto* Struma.

1 Die akute Thyreoiditis

Die akute Thyreoiditis, die vorwiegend das Alter zwischen 20 und 40 Jahren und Frauen mehr als Männer befallt, kann als Krankheit für sich auftreten. Meist finden wir sie als Begleitkrankheit oder zweite Krankheit nach einer Infektion. So ist sie im Gefolge einer Tonsillitis wohl bekannt, oft fortgeleitet an der gleichen Halsseite von phlebitischen Prozessen im Bereich der Tonsille oder auch nach anderen Erkrankungen der Mundhöhle und des Riefers. In der Hälfte der Fälle gehen Katarrhe der oberen Luftwege voraus. Oft handelt es sich aber auch um eine Pneumonie, eine Grippe oder andere Infektionskrankheiten. Dementsprechend sieht man nach einem uncharakteristischen, vielfach als Grippe angesehenen Vorstadium einen zweiten Temperaturanstieg (Dromedartyp), bei dem eine ein- oder doppelseitige diffuse Schwellung der Schilddrüse mit lokalem Spannungsgefühl bis hinter die Ohren ausstrahlende Schmerzen, Heiserkeit und Sprachbehinderung auftreten. Die Atmung kann durch leichte Trachealkompression, das Schlucken durch Schmerzen beeinträchtigt sein.

Die Untersuchung ergibt eine diffuse schmerzhaftige Schwellung der Schilddrüse mit deutlicher Konsistenzvermehrung. Die Haut über der Schilddrüse ist manchmal gerötet und heiß. Doch ist dies keineswegs die Regel. Die regionalen Lymphknoten sind oft befallen. Im Blut findet sich eine Leukozytose mit Linksverschiebung. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist erheblich beschleunigt. Die sonstigen Laboratoriumsuntersuchungen ergeben nur einen spärlichen Befund. Der Grundumsatz ist unter dem Einfluß des Fiebers erhöht und sinkt nach dem akuten Stadium auf normale Werte ab. Klinische Zeichen einer Hypo- oder Hyperthyreose liegen während des akuten Stadiums meist nicht vor. Doch konnten wir in zwei Fällen eine verminderte Speicherung im Radiojodtest bei normaler oder auf erhöhtem Niveau verlaufender Hormonphase feststellen. Auch von anderen Autoren ist die herabgesetzte Radiojodaufnahme gefunden worden. *Basallek* denkt weniger an eine

Dagegen findet man eindrucksvolle Besserungen nach Verabfolgung von ACTH oder Cortisonen. Hier liegen Beobachtungen von Kahn und Mitarbeitern, Salassa, Crile und Schneider, Clark und Mitarbeitern sowie von Werner vor. Über eine eigene erfolgreiche Behandlung unterrichtet Abb. 16. Die schnelle Besserung der subjektiven Symptome, das Nachlassen der schmerzhaften Spannung, der Puckung der

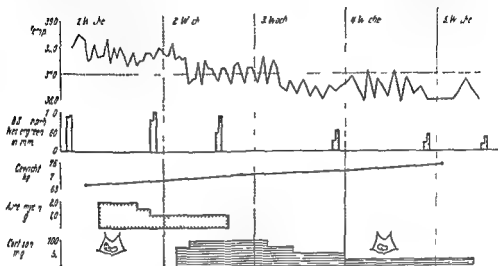


Abb. 16

Cortisonbehandlung einer akuten Thyreoiditis

Wilhelm M. 40 Jahre (Nr. 258/55). Seit 3 Monaten Frosteln, Schwitzen, Krankheitsgefühl. Vor 3 Wochen Lymphknotenschwellungen am Hals, Exzision von 3 Zähnen, Absaugen der Mandeln. Temperaturen zwischen 37 und 39°. Behandlung mit Antibiotika ohne Erfolg. Befund: Größe 1,30 m, Gewicht 69,9 kg. Beide Schilddrüsen-Seitenlappen, besonders der rechte, diffus vergrößert und schmerzhaft. Im rechten Seitenlappen mehrere bis bohnen- bis erbsengroße und sehr schmerzhaft-knotige Halsumfang 38 cm. Ohren und zahnärztlich o. B. Herz und Lunge regelrecht. RP 100/80 mm Hg. Puls 96/min. BSG 106/110 mm. W. Aureo mycin weiterhin ohne Erfolg. Nach Cortison schnelle Besserung. Nach 7 Wochen krankhafte Schwellung der Schilddrüse komplett geschwunden.

Temperatur und der erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit ist fast immer sehr deutlich. Besteht die Gefahr einer eitrigen Einschmelzung, so ist diese Therapie nicht angezeigt, desgleichen wenn Begleitkrankheiten wie Tuberkulose oder auch entzündliche oder eitrige Prozesse im Bereich des Rachens vorliegen. Will man sich trotzdem die Vorzüge dieser Therapie zunutze machen, so muß man gleichzeitig Antibiotika in hohen Dosen geben. Diese Behandlung soll die mit Cortison um mehrere Tage überdauern. Die Dosis soll im allgemeinen so niedrig wie möglich gehalten werden, damit das Risiko gering bleibt. Es empfiehlt sich, die Behandlung von Zeit zu Zeit auszusetzen, um feststellen zu können, ob eine endgültige Heilung eingesetzt hat. So wirkungsvoll und imponierend die Erfolge sind, so gewiß ist es, daß es sich im Grunde nur um eine symptomatische Therapie handelt, die entzündungshemmend wirkt, das Grundleiden aber weder zur Ausheilung bringt noch

auswandert. Möglicherweise stellen die Riesenzellen nichts anderes als die Reaktion auf den Fremdkörperreiz des ausgetretenen Kolloids dar. Die Ansätze zur Entwicklung in die chronische Verlaufsform sind also bei fortschreitender Fibrosierung gegeben. Insbesondere haben *Goetsch* und *Kamner* darauf hingewiesen, daß man im Verlauf einer langdauernden Entzündung alle Stadien der Infiltration und Fibrosierung beobachten kann, wobei der Grundumsatz von gesteigerten Werten über eine Normalisierung schließlich zu tief hypothyreotischen Werten mit Ausklang in das Myxödem absinkt.

Gewöhnlich läßt aber die Grundumsatzbestimmung, die infolge der Entzündung erhöhte Werte abgibt, bei der Beurteilung der Schilddrüsenfunktion in subakutem Stadium im Stich. Die Radiojoduntersuchung ergibt je nach Ausdehnung der Infiltration in der Schilddrüse mehr oder weniger niedrige Werte für die Jodaufnahme, während sich in der Hormonphase oft ein Speicherdefekt mit beschleunigter Abgabe des Hormons in die Blutbahn (Einriß der Follikelwände!) ergibt.

Die häufigste Fehldiagnose ist der euthyreote Knotenkropf, während man bei der *Riedel'schen Struma* besonders häufig irrtümlich an ein Schilddrüsenkarzinom denkt. *Crile* empfiehlt die Diagnose mit der Nadelbiopsie zu sichern. Doch ist dies gerade bei Verdacht auf Karzinom wegen der Gefahr der Versprengung malignen Materials in das darüberliegende Gewebe nicht ohne Gefahr.

Die Krankheit heilt in den meisten Fällen spontan aus, ohne daß eine Störung der Schilddrüsenfunktion zurückbleibt. In anderen Fällen geht sie aber in die chronische Form über, die schließlich in der Hypothyreose endet.

Die Therapie der akuten und subakuten Thyreoiditis. Die Therapie ist bei beiden Formen die gleiche. Wie bei jeder ernsthaften Entzündung ist Bettruhe einzuhalten. Die schmerzlindernde Entspannung durch eine geeignete Kopfhaltung findet der Kranke selbst. Eine Eiskravatte ist nützlich. Analgetika sind fast immer erforderlich. Von Sulfonamiden und Antibiotika darf man sich keinen Erfolg versprechen. Sie sind schon vielfach ohne jeden Nutzen versucht worden. Sie kommen in Frage, wenn bei Beginn der Thyreoiditis noch Residuen der Ersterkrankung, etwa in Form einer Pneumonie oder einer Infektion der oberen Luftwege, vorliegen. Den Krankheitsablauf in der Schilddrüse vermögen sie nicht zu beeinflussen. Die Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen ist vielfach diskutiert worden. Von *Reveno* und *Rosenbaum*, *King* und *Rosellini*, *Fraser* und *Harrison* wurde ihre Anwendung empfohlen. Auf der anderen Seite sind aber auch deutliche Verschlechterungen (Übergang in Phlegmone [Bassalleh]) beschrieben worden, so daß es wohl besser ist, von diesen Versuchen Abstand zu nehmen, zumal auch eine theoretische Begründung für diese Therapie fehlt. Umstritten ist die Therapie mit thyreotropem Hormon. Da die Jodaufnahme der Schilddrüse herabgesetzt ist, liegt es nahe, sie mit thyreotropem Hormon zu beeinflussen. *Robbins* und Mitarbeiter sahen in sechs Fällen einen Anstieg der Jodaufnahme und dabei in fünf Fällen eine klinische Besserung, die aber nur einmal von Dauer war. Eine entscheidende Beeinflussung des Krankheitsbildes ist wohl nicht zu erwarten.

und Höhe des erweißgebundenen Jods sind normal. Die Radiojodaufnahme ist gewöhnlich etwas herabgesetzt. Das kann sich aber im Laufe dieser sehr chronischen Krankheit die Jahre und Jahrzehnte dauern lang ändern, so daß der Zustand schließlich doch in eine ausgesprochene Hypothyreose einmündet. Histologisch sieht man im Frühstadium eine plasmolympozytäre Infiltration, die zu einer Zerstörung der Follikel mit Austritt von Kolloid ins Gewebe führt. Im Laufe der Zeit entsteht eine fortschreitende dichte Fibrose mit Verdickung von Intima und Media der Gefäße. Das sekretorische Schilddrüsengewebe wird mehr und mehr zerstört. Auf der anderen Seite werden kompensatorische Epithelwucherungen beobachtet.

Die Krankheit läßt sich weder durch Röntgenstrahlen noch durch irgendwelche Medikamente beeinflussen. Bei längerem Bestehen wird fast immer ein chirurgischer Eingriff erforderlich, um Ösophagus und Trachea zu entlasten. Entweder entfernt man das gesamte fibrotische Schilddrüsengewebe oder man begnügt sich mit einer Exzision des Isthmus, wodurch man oft schon einen Entlastungseffekt erzielt. Wegen der Adhärenz der umgebenden Gewebe ist die Exstirpation nicht leicht. Ist das erkrankte Gewebe entfernt, so kommt der Prozeß gewöhnlich zum Stillstand. Eine Substitution mit Schilddrüsensubstanz ist in einem Drittel der Fälle notwendig.

4 Die Struma lymphomatosa

Die 1912 zuerst von Hashimoto beschrieben wurde. Auch hier handelt es sich um eine Thyreoiditis, die fast nur Frauen und zwar um das 50. Lebensjahr herum befällt und gleichfalls von jahrelanger Dauer ist. Die Struma ist immer in ganzer Ausdehnung diffus befallen, aber nicht so hart und auch von regelmäßiger Oberfläche wie die Riedelsche Struma. Sie wird deshalb oft als einfacher Kropf operiert. Die subjektiven Beschwerden sind wesentlich geringer: Schluckbeschwerden, Druckgefühl und Heiserkeit können aber auch vorkommen. Die Schilddrüse ist fast immer gut verschieblich, haftet aber manchmal an der Trachea. Fieber und überhaupt klinische Zeichen der Entzündung kommen ebensowenig wie bei der Riedelschen Struma vor. Dagegen ist die spontan sich entwickelnde Hypothyreose viel häufiger, aber nur von einem bestimmten Zeitpunkt der Entwicklung ab. Vorher lassen sich anamnestisch manchmal Symptome einer vorübergehenden Hyperthyreose aufzeigen. Grundumsatz und Radiojodaufnahme liegen dem entsprechend an der unteren Grenze der Norm oder im hyperthyreotischen Bereich. Histologisch handelt es sich um eine ausgedehnte Infiltration des Schilddrüsengewebes mit Lymphozyten, die manchmal in Lymphfollikel zusammengeballt sind. Das sezernierende Epithel geht dabei weitgehend zugrunde. Die noch vorhandenen Follikel sind klein und enthalten kaum Kolloid. Ein Ersatz durch Bindegewebe ist auch hier zu beobachten, doch sind die Bindegewebsstrukturen feiner, jedenfalls nie so derb wie bei der Riedelschen Struma. Eine Beteiligung der Gefäße liegt nicht vor. — Über die Ätiologie ist nichts Sicheres bekannt. Jedenfalls hat die Hashimoto Struma nichts mit der Riedelschen Struma zu tun. Es handelt sich um zwei verschiedene Krankheitseinheiten. Während die letztere auf einer

die Krankheitsdauer deutlich herabsetzt. So kann man bei Unterbrechung der Therapie unter Umständen ein sofortiges Wiederanstiegen von Temperatur und Blutsenkung feststellen. Trotzdem wird man in jedem geeigneten Fall diese so prompt wirkende und sehr eindrucksvolle Therapie anwenden. Bezüglich der Dosis lassen sich keine festen Angaben machen. Die Dosis schwankt zwischen 200 und 25 mg Cortison täglich. Sie soll im Beginn hoch sein und schrittweise vermindert werden. Wenn erforderlich, muß sie über Wochen verabfolgt werden. Um unerwünschte Nebenwirkungen im Elektrolythaushalt zu vermeiden, wird man jetzt anstelle des Cortison das Prednison in einer Dosis zwischen 30 und 5 mg täglich verabfolgen. Die gleichen Erfolge erzielt man mit ACTH, wobei man die Bremswirkung des Cortison auf die Nebennierenrinde selbst vermeidet. Man verwendet es als Depot ACTH in Höhe von 40 E jeden zweiten Tag. Kann man aus einem der erwähnten Gründe die Hormontherapie nicht durchführen, so kommt auch eine Röntgenbestrahlung mit Entzündungsdosen (500–600 r auf drei Wochen verteilt) in Frage. Eine operative Behandlung, die bei den chronischen Formen oft notwendig ist, ist hier nie angezeigt. Die Krankheit heilt in den meisten Fällen, wenn auch erst nach wochenlanger Dauer, aus und hinterläßt häufig einen euthyreoten Zustand. Trotzdem ist auch nach Abklingen der Entzündung eine weitere sorgfältige Überwachung notwendig. Sollte sich, was selten ist, eine Hypothyreose herausbilden, so muß mit Schilddrüsenhormon substituiert werden.

Die chronischen Formen der Thyreoiditis sind hier nur aus differentialdiagnostischen Gründen zu erwähnen, da es bei ihnen eine medikamentöse Behandlung nicht gibt. Es handelt sich um

3 Die Riedelsche Struma

die von Riedel 1896 und 1910 als eisenharte Struma beschrieben wurde. Die Ansichten über die Pathogenese gehen auseinander, doch spricht vieles dafür, daß sie sich aus der subakuten Thyreoiditis entwickeln kann. Sie unterscheidet sich von den akuten und subakuten Formen dadurch, daß sie mehr die mittleren Lebensjahre zwischen 40 und 50 befallt, kommt aber ebenfalls bei Frauen häufiger als bei Männern vor. Es handelt sich um eine äußerst harte, indolente, meist diffuse Struma. Seltener ist die Schwellung auf einen Lappen beschränkt. Der fibrotische Prozeß greift über die Kapsel auf das umgebende Gewebe über, so daß die Schilddrüse mit der Unterlage verbacken ist, nicht allerdings mit der Haut. Die Nebenschilddrüsen und der N. recurrens können einbezogen werden. Durch die fehlende Verschieblichkeit muß immer der Verdacht auf Malignität erweckt werden. Vergrößerung der regionalen Lymphknoten, die bei der Riedelschen Struma fast immer fehlt, wird diesen Verdacht bestärken. Im übrigen ist in solchen Zweifelsfällen die biopsische Untersuchung mit der Nadel zur Klärung der Diagnose angezeigt. Entzündungserscheinungen stehen keineswegs im Mittelpunkt. Fieber und Leukozytose fehlen. Die Kranken klagen vielmehr über Schluckbeschwerden und lokale Drucksymptome, die bis zum Stridor durch Trachealkompression gehen, können. Hypothyreotische Zeichen werden zunächst nicht gefunden. Grundumsatz

nur etwa 2-4% aus. Je nachdem ob man ein Endemiegebiet oder ein kropffreies Gebiet untersucht, stellen sie $\frac{1}{3}$ bis 1% aller bösartigen Geschwülste überhaupt dar (*klein*).

Im allgemeinen liegt das Alter der mit Schilddrüsenmalignomen befallenen Personen ebenso hoch wie das anderer Krebskranker. Der Durchschnitt dürfte etwa bei 50 Jahren liegen. Doch kommen Schilddrüsenmalignome auch bei jugendlichen Personen vor und zwar werden bei Jugendlichen unter 20 Jahren etwa 2% der Malignomfälle beobachtet. Besonders treten sie aber dann in Erscheinung, wenn vorher bereits ein Knotenkropf bestand. Frauen sind deutlich häufiger befallen als Männer, was aber damit zusammenhängt, daß sie in sich schon häufiger vom Knotenkropf betroffen sind. In den Endemiegebieten ist das Geschlechterverhältnis 1:1. Da aber das weibliche Geschlecht ohnehin mit Knotenkropfen stärker behaftet ist als das männliche, wird ersichtlich, daß das Schilddrüsenmalignom das männliche Geschlecht trotzdem relativ stärker befallt. Aus diesem Grunde wird man sich für die operative Entfernung eines Knotenkropfes beim Manne besonders leicht entscheiden, auch dann, wenn zunächst keine Anzeichen für Malignität bestehen.

Während man früher annahm, daß sich die Schilddrüsenmalignome fast nur auf dem Boden eines gutartigen Schilddrüsenadenoms entwickeln, neigt man jetzt mehr zu der Auffassung, daß sie sich auch im normalen Schilddrüsenewebe ausbilden können und daß das Adenom aus dem das Schilddrüsenmalignom hervorgeht. Von vornherein die Tendenz zur Malignität aufweist.

Im Hinblick auf die Pathogenese ist die sogenannte Thyreotropintheorie des Schilddrüsenmalignoms vielfach diskutiert worden. Sie nimmt an, daß sich die endogene Produktion des Thyreotropins in irgendeiner Weise bei der Entstehung des Malignoms auswirkt. Man kann dafür anführen, daß man bei manchen Tierarten, denen man über lange Zeit antithyreoidale Substanzen verfüttert hat, Hyperplasien der Schilddrüse erzeugen kann, die schließlich in maligne Entartung übergehen und zwar besonders dann, wenn man die Drüsen um die Versuche auf möglichst lange Zeit auszudehnen in mehreren Generationen weiter transplantiert. Die antithyreoidalen Substanzen als solche wirken dabei nicht kanzerogen, was ja auch aus der Therapie der Hyperthyreose bekannt ist. Verantwortlich zu machen wäre vielmehr die erhöhte Thyreotropinproduktion, die durch den Puckhoppelungsmechanismus ausgelöst wird. Für diese Ansicht läßt sich auch anführen, daß die maligne Entartung nach Hypophyektomie ausbleibt und daß man durch Zufuhr des Proliferationsfaktors des Thyreotropins die gleichen Veränderungen erzielen kann.

Es ist auch oft diskutiert worden, ob die chronische Thyreoiditis für die Entstehung der Schilddrüsenmalignome eine Rolle spielt. Hier ist nicht so sehr die *Riedelsche Struma*, die wohl nie maligne entartet, ins Auge gefaßt worden, als vielmehr die *Struma lymphomatosa (Hashimoto)*, bei der Übergänge in Malignome beobachtet worden sein sollen.

Im folgenden soll eine Klassifizierung soweit überhaupt möglich gegeben werden. Es handelt sich um folgende Typen:

entzündlichen Basis entsteht liegt bei der ersteren wohl ein degeneratives Leiden vor. Levitt denkt auf Grund der histologischen Bilder an einen prolongierten Reiz durch übermäßige Sekretion von thyreotropem Hormon. Andere Autoren nehmen eine Selbstbegrenzung der sekretorischen Leistung einer ursprünglich hyperthyreotischen Struma durch eine übermäßige lymphozytare Infiltration wie man sie ja auch bei der Basedowschen Struma kennt an wobei es dann im Laufe der Zeit zu einer Hypothyreose kommt. In jüngster Zeit wurde die Frage diskutiert ob die Struma lymphomatosa Hashimoto überhaupt Beziehungen zu den Thyreoiditiden hat. Man kann nämlich Störungen der Jodverwertung wie beim sporadischen Kretinismus feststellen. Im Serum soll ein abnorm zusammengesetztes jodhaltiges Eiweiß vorkommen dessen Charakter noch nicht geklärt worden ist. In anderen Fällen hat die Drüse die Fähigkeit verloren das Jod in normaler Weise in ein jodfreies Gerüst einzubauen. Es verläßt vielmehr ungenutzt in Form von Jodid die Drüse. Weitere Untersuchungen sind allerdings zur Klärung dieses Problems notwendig (Stillern und Evans).

Die Hashimoto Struma reagiert gut auf Röntgenstrahlen. Die Krankheit muß nur richtig erkannt werden und darf nicht im Heer der euthyreoten Kropfe untergehen. Obgleich die Blutungsneigung größer als bei der Riedelschen Struma ist sollte man im Zweifelsfalle eine biopsische Untersuchung durchführen wobei gleichzeitig die Malignität auszuschließen wäre. Im übrigen kommt auch hier die subtotale Resektion in Frage wobei aber eine postoperative Hypothyreose nicht ganz selten ist. Der lymphozytare Charakter der Infiltration läßt günstige Einwirkungen von Nebennierenrindensteroiden als möglich erscheinen. Tatsächlich haben Werner Hamilton und Frant über gute Erfolge mit ACTH und Cortison berichtet. Ein Versuch in der oben angegebenen Dosierung ist also sicher angezeigt. Ergibt die nähere Analyse das Vorliegen einer Jodfehlverwertung so ist wie beim sporadischen Kretinismus eine Substitution mit Schilddrüsenhormon erforderlich.

V Das Schilddrüsenmalignom

Auf keinem anderen Gebiet der Schilddrüsenpathologie sind die Anschauungen so wenig einheitlich wie auf dem Gebiet der Malignome. Pathologisch anatomischer Befund und klinische Einteilung sind hier besonders schwer in Einklang zu bringen. Zum Teil hängt dies damit zusammen daß der Begriff der Malignität am Schilddrüsenewebe histologisch ungewöhnlich schwer zu fassen ist.

Schilddrüsenmalignome sind relativ seltene Tumoren. Ihr Auftreten ist von geographischen Faktoren stark abhängig. Meist handelt es sich um Personen die schon lange euthyreote Strumen tragen. Die Malignität stellt sich gewöhnlich ziemlich spät heraus. Man kann damit rechnen daß unter einer Million Personen dauernd etwa 15–30 als Träger von Schilddrüsenmalignomen bekannt sind. Besonders häufig sind Malignome in Gebieten des endemischen Kropfes. Pechnet man alle Kropftypen die es überhaupt gibt zusammen so machen die Malignome

2 Schmerzen, die in die Hals - Ohren - oder Hinterkopfgregion ausstrahlen

3 Schluckstörungen

4 Venöse Stauungen an Hals Brust oder Armen

Fernsymptome treten durch Ausbildung von Metastasen auf vor allen Dingen in der Lunge

Was die Schilddrüsenfunktion angeht so kommen Hypothyreosen kaum vor da dieses Stadium der Schilddrüseninfiltration gewöhnlich nicht erreicht wird Grundumsatzsteigerungen sind vieldeutig und nicht hoch zu bewerten da sie durch den abnormen Tumorstoffwechsel bedingt sein können Die Untersuchung des Hormonjods im Blut ergibt gewöhnlich normale Werte die zwischen 4 und 8 $\gamma\%$ liegen Ist bereits ein größerer Teil der Schilddrüse durch das Malignom zerstört so ist die Speicherfunktion des zurückbleibenden Restes für Radiojod zwar gewöhnlich normal infolge des verkleinerten Jodreservoirs findet man aber häufig eine beschleunigte Hormonbildung im übrigbleibenden noch funktionierenden Teil was sich in einer Erhöhung der Werte des an Eiweiß gebundenen Radiojods und der Konversionsquote äußert Es liegen also ähnliche Verhältnisse wie bei einer operativen Verkleinerung der Schilddrüse vor

Sehr zu empfehlen ist eine Lokalisationsdiagnostik mit dem Szintigraphen oder wenigstens die Anlage einer Isompulskarte (näheres unter Laboratoriumstechnik S 147)

Wie bereits erwähnt kommt es sehr auf den Differenzierungsgrad des Schilddrüsenmalignoms an Je undifferenzierter das Malignom ist um so geringer ist der Jodsog und damit auch die Einwirkungsmöglichkeit der Radiojodtherapie

In jedem Fall empfiehlt es sich sofern möglich eine Probeexzision aus dem Primärtumor oder eine Exzision eines von Metastasen befallenen Lymphknotens vorzunehmen Allerdings ist dabei zu berücksichtigen daß die Metastasen oft einen anderen histologischen Bau zeigen als der Primärtumor und damit auch nicht immer in der Funktion dem Primärtumor entsprechen

Therapie Unter allen Umständen ist der Operation des Schilddrüsenmalignoms gegenüber allen anderen Behandlungsverfahren der Vorzug zu geben gegebenenfalls in Kombination mit einer Röntgenvorbestrahlung um durch Vorschädigung der Schilddrüsenzellen die Metastasierungsfahr herabzusetzen Dabei ist zu berücksichtigen daß die undifferenzierten Schilddrüsenmalignome besonders strahlensensibel sind d h diejenigen die Radiojod in besonders geringem Maße speichern Die Radiojodtherapie kann nur dann erfolgreich sein wenn es gelingt eine möglichst große Menge von Radiojod über eine möglichst lange Zeit im Malignom wirksam werden zu lassen Angesichts dieser hohen Dosis die appliziert werden muß darf die Gesamtbelastung des Organismus nicht allzu hoch werden d h es kommt wesentlich darauf an daß das Malignom in genügendem Maße das Radiojod in sich vereinigt Die gunstigen Erfolge werden deshalb bei den stark differenzierten kolloid bildenden follikulären Adenokarzinomen zu finden sein nicht dagegen bei den weniger differenzierten oder gar beim Sarkom

A Das differenzierte Adenokarzinom

Es ähnelt in seinem feingeweblichen Bau weitgehend dem normalen Schilddrüsen Gewebe und zeigt auch noch eine gewisse Funktionstüchtigkeit. Dies ist vor allen Dingen bei den sogenannten follikulären Formen der Fall. Hierher gehört auch das sogenannte metastasierende Adenom, die metastasierende Kolloidstruma oder die wuchernde Kolloidstruma (*Langhans*). Auch bei ihr handelt es sich um ein echtes metastasienbildendes Malignom, das sich selbst in seinen Metastasen durch besondere Funktionstüchtigkeit des Gewebes auszeichnet.

II Das papillare Adenokarzinom

Hier werden Follikel ganz vermißt. Es ist relativ wenig bösartig.

C Die Mischformen

Papillare und follikuläre Struktur ist hier gemischt. Sie sind relativ viel häufiger als die reinen Formen.

Die bisher besprochenen Formen der Schilddrüsenmalignome sind in therapeutischer Hinsicht insofern von besonderem Interesse, als sie Jod in mehr oder weniger großen Mengen speichern und infolgedessen der Radiojodtherapie zugänglich sind. Dies ist bei einer zweiten großen Gruppe der Schilddrüsenmalignome, den undifferenten Karzinomen, nicht der Fall. Hier wird schilddrüsen spezifisches Gewebe nicht mehr gefunden. Oft liegt überhaupt keine Ähnlichkeit mit dem Schilddrüsen Gewebe mehr vor. Sie sind funktionell inaktiv und speichern Jod nur in seltenen Fällen. Außerdem zeichnen sie sich durch größere Malignität, stärkere Tendenz zur Absiedlung und schnelle Progredienz aus.

Eine dritte Gruppe sind die Schilddrüsen Sarkome. Sie stellen etwa 10 bis 30% aller Malignome der Schilddrüse dar. Man unterscheidet zellreiche Sarkome, zwischensubstanzreiche Sarkome, Lymphoblastome und Hamangioendotheliosarkome. Für die medikamentöse Radiojodtherapie kommen sie nicht in Frage.

Bemerkungen zur Klinik der Schilddrüsenmalignome. Wann ist an das Vorliegen einer bösartigen Geschwulst zu denken?

1 Wenn es sich um eine derbe, harte, hockrige, eventuell sogar um eine noch verschiebbliche Struma handelt. Differentialdiagnostisch spielt hier die chronische Thyreoiditis eine besondere Rolle.

2 Wenn bei einer Struma ein Einzelknoten plötzlich und auffällig zu wachsen beginnt, besonders dann, wenn es sich um jugendliche Personen handelt. (Bei multilokulären Knoten ist die Malignomentstehung viel seltener!)

3 Wenn bei einer kleineren oder größeren Struma Lymphknotenschwellungen am Hals auftreten.

Folgende Lokalsymptome sind wichtig:

1 Heiserkeit durch Rekurrenslähmungen oder eine direkte Läsion des Kehlkopfknorpels.

VI Die Strumen

1 Die euthyreote Struma

Über die Pathogenese der euthyreoten Struma in Endemiegebieten wurde im pharmakologischen Abschnitt S 100 berichtet. Man begegnet ihr aber auch außerhalb dieser Gebiete als sporadisch auftretender Struma, jedoch kommt sie hier wesentlich seltener vor. Die Entstehungsbedingungen dieser sporadisch auftretenden Struma brauchen an dieser Stelle nicht noch einmal unterzucht zu werden, da sie die gleichen wie im Endemiegebiet sind. Auch hier handelt es sich um eine Unzahl von Einzelfaktoren. Jedoch kann kein Zweifel daran bestehen, daß der absolute und relative Jodmangel im Vordergrund steht. Die Art der Wirkbarkeit dieser Faktoren, die im einzelnen die Manifestation der Struma begünstigen, falls ein relativer Jodmangel vorliegt, besteht einerseits darin, daß sie die Aufnahme und Verwertung des Jod behindern. Auf der anderen Seite gibt es aber auch Faktoren, die den Bedarf des Organismus an Schilddrüsenhormon erhöhen, so daß der Bedarf die Produktion übersteigt. Dafür spricht die Feststellung, daß die euthyreote Struma vorzugsweise in bestimmten Phasen des Lebens auftritt, nämlich während der Pubertät, der Gravidität, der Laktation und des Klimakteriums. Zeiten, in denen der Hormonverbrauch des Organismus besonders groß ist. Aber auch sonst scheint der Bedarf des weiblichen Geschlechts größer zu sein als der des männlichen. So sieht man häufig, daß die euthyreote weiche Struma sich bei jungen Männern nach der Pubertät wieder zurückbildet, während sie bei jungen Mädchen bestehenbleibt. Wahrscheinlich hängt dies mit der Fähigkeit des Follikelhormons, die Funktion der Schilddrüse herabzusetzen, zusammen, einer Eigenschaft, von der man ja gelegentlich auch bei der klimakterischen Hyperthyreose Gebrauch macht. Vom männlichen Sexualhormon ist eine derartige Wirkbarkeit nicht bekannt. Innerhalb eines Endemiegebietes spielen Sexualdifferenzen in bezug auf die Häufigkeit des euthyreoten Kropfes keine Rolle. Hier überwiegen die exogenen Faktoren so stark, daß sich die endogenen nicht auswirken können. Außerhalb von Endemiegebieten sind aber Frauen regelmäßig viel häufiger befallen. Das Geschlechtsverhältnis dürfte etwa 6:1 bis 7:1 betragen. Außer diesen Faktoren muß man aber auch annehmen, daß jeder Stress im weitesten Sinne ein potentiell kropfbildendes Ereignis darstellt, wirksam durch die Mehrausscheidung von ACTH und Pindensteroiden. Infektionen, exogene und endogene Intoxikationen sind deshalb durchaus von Bedeutung.

In jedem Fall ist die Bildung einer euthyreoten Struma mindestens in den Anfängen ein kompensatorischer Vorgang. Maßgebend ist der absolute oder relative Hormonmangel im Blut und Gewebe, der die thyreotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens zur vermehrten Abgabe des Thyreotropins anreizt. Dadurch kommt es zu einer Vermehrung des sezernierenden Schilddrüsenorgans, das alle Zeichen gesteigerter Aktivität zeigt. Es liegt also zunächst eine einfache Arbeitshyperplasie vor, die ihren biologischen Zweck, nämlich den Organismus

Da aber zunächst das stets noch vorhandene normale Schilddrüsengewebe das meiste Radiojod speichert ist es erwünscht und erforderlich dieses normale Gewebe zuvor auszuschalten. Dies geschieht durch chirurgische Entfernung oder durch eine erste Radiojoddosis die sich in einer Größenordnung von etwa 80 mC bewegt. Der operative Eingriff ist vorzuziehen. Nun kommt es darauf an die Jodspeicherungsfähigkeit des Tumorgewebes zu erhöhen. Dies geschieht durch Erhöhung der Thyreotropinproduktion des Vorderlappens. Schon die Entfernung oder Zerstörung des normalen Schilddrüsenrestes stellt einen kräftigen Reiz für die Thyreotropinsekretion dar. Man kann sie weiterhin durch langdauernde Applikation großer Dosen von antithyreoidalen Substanzen anregen. Die Stimulierung erfolgt in beiden Fällen auf dem Wege des Rückkopplungsmechanismus. Natürlich kann man das Thyreotropin auch exogen etwa in Form des Pretiron zuführen.

Man wird also so vorgehen daß man nach Erzielung einer künstlichen Hypothyreose eine stark wirksame antithyreoidale Substanz etwa Methylmerkaptoimidazol in Form von Favistan verabfolgt. In Abständen von einigen Monaten wird jetzt die Jodspeicherungsfähigkeit des Tumorgewebes am besten durch Anlag eines Szintigrammes geprüft nachdem man vorher jeweils die antithyreoidale Substanz für einige Tage abgesetzt hat. Hat sich herausgestellt daß die Jodspeicherungsfähigkeit des Malignoms genügend gesteigert ist so beginnt die Therapie mit hohen Radiojoddosen etwa 100–200 mC pro Dosis. Dies wird solange wiederholt bis im Lauf von ein bis zwei Jahren 600–1000 mC insgesamt verabfolgt wurden. Die Blutbefunde sind dabei laufend zu überwachen.

Durch die Maßnahmen die die Thyreotropinproduktion steigern kann unter Umständen natürlich auch die Malignität und das Wachstum des Tumors gefördert werden. Erscheint dieses Risiko zu groß so kann man die durch Operation oder Radiojodbestrahlung entstandene Hypothyreose durch dauernde Gaben kleiner Mengen von Schilddrüsenhormon ausgleichen. Man geht dann so vor daß man vor der therapeutischen Radiojoddosis jeweils die Schilddrüsensubstanz für eine Zeit absetzt einen Pretironstoß durchführt und dann die therapeutische Radiojoddosis verabfolgt.

Die Gesamtdosen die gegeben werden sind also hoch. Es ist deshalb verständlich daß unangenehme Nebenerscheinungen entstehen können die sich vor allen Dingen in der Harnblase im Magen und in den Speicheldrüsen manifestieren und mit der Jodausscheidung in diesen Organen zusammenhängen. Amenorrhöen sind die Regel sofern diese Therapie bei jüngeren Frauen angewandt wird.

Da nur die differenzierten Malignome ansprechen muß man damit rechnen daß die Radiojodtherapie nur in einem relativ bescheidenen Prozentsatz aller Fälle nämlich in etwa 15% anwendbar ist. Der Erfolg dürfte etwa in der Hälfte aller dieser Fälle mit gut zu bezeichnen sein besonders auch im Hinblick auf Lungen und Knochenmetastasen.

Für die Therapie mit Radiojod sind nicht die γ sondern die β Strahlen die Dosisrate von etwa 24 mm haben von Bedeutung.

Einen Hinweis auf die Aktivität des Parenchyms gibt die Geschwindigkeit der Radiojodaufnahme. Auch hier findet man bei den einzelnen Kropfformen starke Unterschiede. Die einfachen diffusen hyperplastischen Strumen zeichnen sich durch einen erheblichen Jodsog aus, so daß die Radiojodaufnahme in den ersten Stunden des Versuchs der einer hyperthyreotischen Drüse ähnelt. Der weitere Verlauf zeigt aber, daß die Umwandlung in Hormonjod ganz anders verläuft. Die Kurve bleibt hoch und zeigt nicht das für die Hyperthyreose typische Absinken im 48 Stunden Wert. Auch kommt es nicht zum Ansteigen des Wertes für das erweißgebundene I^{131} nach 48 Stunden, was ebenfalls für die hyperthyreotische Struma charakteristisch ist, d. h. das schnell aufgesogene Jod wird nicht wie bei der Hyperthyreose in überstürzter Weise als Hormonjod ins Blut abgegeben. Mit der Zeit sinkt der Jodsog aber ab, vor allen Dingen, wenn es zu regressiven Erscheinungen kommt. Je mehr hyperplastisches Gewebe erhalten bleibt, um so lebhafter bleibt die Aufnahme des Radiojods. Ist aber ein großer Teil des Schilddrüsengewebes durch Blutungen, Bindegewebsentwicklung oder Nekrosen zu Grunde gegangen oder verändert worden, so kann die Jodspeicherung in diesen Partien wie die Radioautographie zeigt, auf minimale Werte zurückgehen oder sogar ganz fehlen.

Zur Klinik und Symptomatik können hier nur einige Hinweise gegeben werden. Die euthyreote Struma stellt bei geringer Größe eigentlich nur ein kosmetisches Problem dar. Wird sie aber größer, so kommt es unter Umständen zu Druckerscheinungen auf die Umgebung, die sich, wenn die Struma einen retrosternalen Anteil hat, doch schon relativ frühzeitig bemerkbar machen können. Es handelt sich um Einengung und Verlagerung der Trachea, in geringerem Grade auch des Ösophagus. Läsion des Nervus recurrens, unter Umständen auch um eine venöse Einflüßstauung im Hals- und Kopfgebiet. Alle diese Erscheinungen verbieten die Anwendung von antithyreoidalen Substanzen, auch wenn eine Neigung zur hyperthyreotischen Entgleisung bestehen sollte. Dies gilt vor allem bei substernaler Lage der Struma, weil die weitere Vergrößerung, die gegebenenfalls unter dieser Behandlung auftritt, nicht unter allen Umständen zu beherrschen ist.

Die euthyreote Struma wird oft in zwei verschiedenen Pichtungen zu differentialdiagnostischen Erwägungen Veranlassung geben. Das eine ist der Ausschluß einer subakuten und chronischen Thyreoiditis. Man wird sich daran erinnern, daß es sich dabei um ein Krankheitsgeschehen mit den Anzeichen einer Infektion mit subfebrilen Temperaturen, Leukozytose, erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit usw. handelt. Hinzu kommen die bereits geschilderten ausstrahlenden lokalen Schmerzempfindungen, die bei der euthyreoten Struma fehlen. Prüft man die Funktion der entzündlich veränderten Schilddrüse, so wird man manchmal normale Verhältnisse antreffen. Es ist aber auch nicht selten, daß es bei einer Thyreoiditis zu einer Funktionsbeeinträchtigung kommt. Dabei können Hormonphase und Konversionsrate infolge der verminderten Jodpools unter Umständen hoch liegen. Da die Schilddrüse bei subakuter Thyreoiditis gewöhnlich aus gezeichnet auf die Applikation von Nebennierenrindensteroiden anspricht, ist die Diagnose oft mit einer einwöchigen Verabfolgung von Prednison zu klären.

mit genügenden Hormonmengen zu versorgen auch durchaus erfüllt. Der euthyreote Zustand des Organismus bleibt erhalten, die Schilddrüse ist dauernd sichtbar vergrößert. Fallen die äußeren ursächlichen Faktoren fort oder sinkt der Hormonbedarf des Organismus aus endogenen Gründen, so kann sich die Schwellung in dieser Phase der diffusen Arbeitshyperplasie wieder zurückbilden.

Dieser Zustand der diffusen reversiblen Vergrößerung der Schilddrüse entspricht einer einfachen Proliferation des Follikel epithels. Ist die Schilddrüse den Anforderungen, die der Organismus an sie stellt funktionell trotzdem nicht gewachsen, so treten regelmäßig weitere pathologische Veränderungen auf, die dann nicht mehr reuel bildungsfähig sind. Zunächst kommt es zu einer vermehrten Bildung von Kolloid, das relativ wenig Hormon und Jod enthält. Eine weitere Folge einer regionalen Unterfunktion ist die Ausbildung von Knoten, die aus Zysten oder Adenomen bestehen. Auch sie zeigen also das Kompensationsbestreben der Schilddrüse an. Im Laufe der Zeit stellen sich regressive Veränderungen ein: Einrisse in der Wand der Acini, Blutungen usw. Auch können die Knoten selbst durch Druck auf das umgebende Schilddrüsengewebe zu Ernährungsstörungen führen, so daß Atrophie und Regressionserscheinungen eintreten. Histologisch ergeben sich dabei außerordentlich verschiedenartige Bilder in den einzelnen Abschnitten einer solchen Struma. Zum Teil ist das Schilddrüsengewebe durch fibrose Gewebe ersetzt, zum Teil ist es verflüssigt oder kalkifiziert.

Es ist verständlich, daß in einer solchen Schilddrüse supersekretorische Bezirke mit Gebieten abwechseln, die eine ausgesprochene Unterfunktion zeigen. Die Gesamtfunktion prägt sich in der Größe und im Jodgehalt aus. Nach King und Hamilton ist die Schilddrüse in einem endemischen Gebietes die Norm, darstellt relativ groß und enthält wenig Jod. In mäßig endemischen Gebieten ist sie mittelgroß und enthält mittlere Jodmengen. In nicht endemischen Gebieten ist die normale Schilddrüse klein und hat hohe Jodkonzentrationen. Sie zeigt auch nur selten Knotenbildung und hat eine geringe Tendenz zur Proliferation des Epithels.

Diese Untersuchungen über den Jodgehalt der Schilddrüse lassen in groben Zügen erkennen, wie sehr das Ausmaß der Hormonproduktion für das hyperplastische Wachstum der Drüse maßgebend ist. Zwar kann das Jod zum Teil auch in anorganischer Form in der Schilddrüse vorliegen. Im allgemeinen stellt es jedoch ein Maß für die Größe der Hormonspeicherung dar. Der Gesamtjodgehalt der normalen Schilddrüse liegt etwa zwischen 0,1 und 0,55% im Durchschnitt bei 0,2%. Der kritische Jodgehalt dürfte nach McGavack etwa 0,1% betragen. Sinkt er unter diesen Wert, so kommt der Kompensationsmechanismus mit Arbeitshyperplasie über den Hypophysenvorderlappen in Gang. Der Gesamtjodgehalt schwankt bei den einzelnen Kropfformen allerdings außerordentlich, so daß man im individuellen Fall daraus kaum Schlüsse auf die Funktion ziehen darf. Die parenchymatösen Strumen enthalten im allgemeinen wenig Jod, besonders wenn es zur Knotenbildung gekommen ist. Demgegenüber ist der Gesamtjodgehalt einer Drüse im allgemeinen hoch, wenn es sich um eine kolloidreiche Struma handelt.

daß wie auch sonst bei der Kropfentstehung besondere Manifestationsfaktoren eine sekundäre Rolle spielen. Typische Defekte liegen einmal im Zentralnervensystem vor. Hier handelt es sich um einen Schwachsinn verschiedenen Grades kombiniert mit einer Horstörung. Zweitens findet sich eine charakteristische Entwicklungsstörung des Skelettes. In geringem Ausmaß pflegt die Schilddrüsensfunktion erhalten zu sein. Diese Tatsache unterscheidet den Kretinismus von der kongenitalen Athyreose, bei der man überhaupt keine Schilddrüsensfunktion mehr nachweisen kann.

Der endemische Kretinismus muß vom sporadischen Kretinismus unterschieden werden. Der Entstehungsmechanismus ist hier ein ganz anderer. In die Genese dieser Form des Knotenkropfes ist in den letzten zehn Jahren insofern ein wenig Licht gekommen, als man erkannt hat, daß eine Jodfehlerwertung in der Schilddrüse zugrunde liegt, die eine regelrechte Synthese des Schilddrüsenhormons unmöglich macht. Die Krankheit tritt oft familiär auf, sie wurde bei Geschwistern, bei Zwillingen, bei mehreren Familienmitgliedern gleichzeitig beobachtet. Der Vererbungstyp scheint der einer inkompletten Rezessivität zu sein. In all diesen Fällen von sporadischem Kretinismus mit Entwicklung eines Kropfes wird der Kropf schon bei der Geburt oder in den ersten Lebensjahren gefunden.

Wie im pharmakologischen Abschnitt S. 21 ausgeführt sind alle Phasen der Hormonsynthese — von der Jodaufnahme bis zur Freisetzung der fertigen Hormone — fermentative Vorgänge. Jeder dieser Schritte kann gestört sein, so daß sich entweder eine Störung in der Hormonsynthese oder in der Freisetzung der Hormone ergibt. In jedem Falle ist das Resultat ein Mangel an verfügbarem Schilddrüsenhormon. Die Drüse vergrößert sich infolge des vergeblichen Versuchs des Hypophysenvorderlappens, über die Ausschüttung des Thyreotropins die Sekretion des Schilddrüsenorgans anzuregen. Im einzelnen kann es sich um folgende Defekte handeln:

a) Die erste Phase, in der das Jodid mittels einer Oxydase zu elementarem Jod oxydiert wird, kann gestört sein. Diese Oxydase kann fehlen, so daß es zu einer mangelhaften Synthese von Schilddrüsenhormon kommt.

b) Die Eingliederung des Jods in eine jodfreie organische Verbindung kann behindert sein. Über diese Art der Fehlverwertung liegen Untersuchungen von Stanbury und Hodge vor. Diese Kranken können das Jod zwar in die Schilddrüse gut aufnehmen, sie sind aber nicht imstande, es weiter zu verarbeiten. Gibt man ihnen eine größere Menge von Kaliumrhodanid, so wird das im Test gespeicherte Jod sofort aus der Schilddrüse eliminiert. Daraus geht hervor, daß es noch nicht in Tyrosin übergeführt worden ist. Zudem sind solche Schilddrüsen als Operationspräparat chemisch untersucht worden, wobei festgestellt wurde, daß das Jod in der Drüse fast ganz in anorganischer Form vorlag.

c) Weiterhin kann ein Defekt in der Kuppelung der Jodotyrosine vorliegen. Zur Synthese des Thyroxinmoleküls werden zwei Moleküle Dijodtyrosin aneinander gelegt, während das Trijodthyronin sich aus je einem Molekül Monojodtyrosin und Dijodtyrosin zusammensetzt. Auch hier ist wiederum von Stanbury und Mitarbeitern über zwei Schwestern berichtet worden, bei denen eine Störung in dieser

Hohe Aufmerksamkeit erfordert die Möglichkeit einer malignen Entartung der vorher euthyreoten Struma. Die Differenzialdiagnose gegenüber der euthyreoten Struma wurde bereits erörtert (S. 226). An dieser Stelle sei nur darauf hingewiesen, daß man in etwa 4–5% aller Knotenkropfe mit einer malignen Entartung rechnen muß, sofern die Strumen vorher normale sekretorische Funktion zeigten. Beim toxischen Knotenkropf dem sogenannten heißen Adenom ist das Auftreten einer Malignität als ein außerordentlich seltenes Ereignis zu bezeichnen. Unter den euthyreoten Knotenkropfen sind es wiederum die Träger der unimodulären Strumen, die in dieser Richtung besonders gefährdet sind. Aus diesem Grunde sollte man bei Vorliegen eines unimodulären Kropfes stets auf chirurgische Entfernung dringen.

In einem Bruchteil aller Fälle von euthyreotem Knotenkropf, vielleicht in einem Zehntel, entwickelt sich mit der Zeit eine Überfunktion, so daß ein hyperthyreotischer Knotenkropf entsteht, dessen Differenzialdiagnose gegenüber der diffusen hyperthyreoten Struma bereits erörtert wurde (S. 159). Hier sei nur darauf hingewiesen, daß die Entwicklung hauptsächlich ältere Personen betrifft, bei denen die Struma schon lange Zeit oft viele Jahrzehnte bestanden hat. Die genauere Lokalisationsdiagnostik hat ergeben, daß die Hyperaktivität nicht so sehr den Knoten als vielmehr das umgebende Schilddrüsengewebe betrifft.

Demgegenüber bietet das sogenannte heiße oder toxische Adenom ein ganz anderes Bild. Die überaktive Gewebe ist auf dieses Adenom selbst beschränkt. Es kann sogar zu einer Neubildung des übrigen Drüsengewebes kommen, wie man dies auch von anderen Adenomen mit Hypersekretion (Insuladenom!) kennt. Aus diesem Grunde muß man nach der operativen Entfernung eines solchen Adenoms unter Umständen mit Schilddrüsenhormon substituieren, weil das übrige Gewebe eine Unterfunktion zeigt und erst langsam im Laufe der nächsten Zeit durch das Thyreotropin des Hypophysenvorderlappens dessen Sekretion bisher unterdrückt war, zur Tätigkeit stimuliert wird. Die Lokalisationsdiagnostik durch Anlegen einer Isoimpulskurve oder eines Szintigramms zeigt die Überaktivität des heißen Adenoms und die Unterfunktion des umgebenden Schilddrüsengewebes. Die Gefahr der malignen Entartung ist hier außerordentlich gering.

2 Der endemische und sporadische Kretinismus

Es ist nicht leicht, den Krankheitsbegriff Kretinismus zu definieren, da er nicht einheitlich verwendet wird. Weithin dürfte sein, daß es sich beim endemischen Kretinismus um eine pränatale Schädigung der Schilddrüse handelt, die nur in Gebieten schwerer Endemie vorkommt. Die Ursache der beim endemischen Kretinismus zu beobachtenden komplexen Störungen ist in einem Defizit an Schilddrüsenhormon im pränatalen Leben zu suchen. Überall dort, wo eine ausreichende Jodprophylaxe durchgeführt wurde, wird das Neuauftreten von Kretinismus nicht mehr beobachtet. Auf Grund dieser Tatsache ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß der Jodmangel kausal im Vordergrund steht und

Vorgang beim sporadischen Kretinismus gestört sein kann. Auch hier wurde das J¹³¹ im Testversuch schnell in der Schilddrüse gespeichert. Es verließ aber die Schilddrüse ebenso schnell wieder. Untersuchte man den Urin chromatographisch, so fanden sich große Mengen von etikettiertem Mono- und Dijodtyrosin. Dies ist nicht beim gesunden Menschen der Fall. Verabfolgt man hier etikettiertes Mono- und Dijodtyrosin, so erscheint das Jod zum großen Teil in anorganischer Form wieder im Urin. Man findet bestenfalls eine ganz kleine Menge von Dijodtyrosin. Bei den kropfbehäfteten Kretins wurde das etikettierte Dijodtyrosin aber unverändert im Urin ausgeschieden, d. h. die Schilddrüse dieser Menschen ist nicht imstande, das Dijodtyrosin zu dejodieren, während sie das Monojodtyrosin in nur beschränktem Maße dejodieren kann. Aus diesem Grunde verlassen diese jodhaltigen Substanzen die Schilddrüse gehen ins Blut über und werden im Urin ausgeschieden. Es kommt also zu einem dauernden Verlust von Hormonvorläufern. Dadurch läßt sich das Entstehen einer mehr oder weniger schweren Hypothyreose ohne weiteres verstehen (Abb. 16a).

Wahrscheinlich gibt es noch andere Arten von Stoffwechselstörungen im Bereich der Synthese oder der Freisetzung des Schilddrüsenhormons. Vielleicht spielen auch Störungen in der Utilisation der Hormone in der Peripherie eine Rolle.

Die Therapie des Kretinismus ist mit großer Vorsicht zu handhaben. Gewöhnlich sind die hypothyreoten Erscheinungen nicht allzuschwer oder sie fehlen ganz. Eine notwendig werdende Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormon ist nach den im Abschnitt „Hypothyreose“ gegebenen Regeln mit besonders vorsichtigen Dosen durchzuführen, damit die meist bestehende Apathie nicht einer angesichts der vorhandenen geistigen Defekte unerwünschten Lebhaftigkeit Platz macht. Bei Verdrängungserscheinungen kommt eine chirurgische Therapie in Frage.

3 Die Jodprophylaxe der endemischen Struma

Die Einführung der Jodprophylaxe des endemischen Kropfes (Ätiologie und Pathogenese s. pharmakologischer Abschnitt S. 100), die inzwischen so glänzende Resultate gezeitigt hat, haben wir *Marine* und *Kimball* zu verdanken. *Marine* hatte bereits 1910 endemisch auftretende Kropfe bei Forellen in Freizuchtanstalten durch Zugabe von Jod zum Wasser bekämpfen können. Später konnte er zeigen, daß immer dann eine kropfige Vergrößerung der Schilddrüse auftrat, wenn der Jodgehalt in der Schilddrüse unter 0,1% des Trockengewichtes absank. Etwas später begann er dann mit *Kimball* seine berühmten Prophylaxeversuche an Schulkindern in Ohio, indem er ihnen zweimal jährlich im Verlauf von zehn Tagen 2 g Jodid zuführte und damit eindeutig günstige Ergebnisse erzielte. In der Schweiz setzte sich vor allem *Hunziker* für die Jodprophylaxe ein und 1932 konnte *Eggenberger* durch ein Volksbegehren erreichen, daß im Kanton Appenzell die Jodierung des Salzes eingeführt wurde.

Inzwischen sind über drei Jahrzehnte verflossen, so daß die Erfolge zuverlässig zu beurteilen sind. Berichte liegen aus allen Teilen der Welt vor. Für uns sind

Stelle der Hormonsynthese vorlag. Die Drüsen waren vergrößert und nahmen das Radiojod sehr schnell auf. Es konnte aber mit Kaliumrhodanid nicht wieder freigesetzt werden. In der Schilddrüse fanden sich große Mengen von Monojodtyrosin und Dijodtyrosin, es waren aber nur ganz kleine Mengen von Thyroxin im Blut.

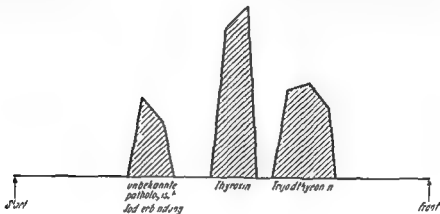


Abb 16a

Kompensatorische Hyperplasie der Schilddrüse bei Jodfehlverwertungen

Kind Marlies C. 6 Jahre (4427/58) Papierchromatographie F A o B Normale frühkindliche Entwicklung. Seit 2 Jahren langsam zunehmende Schilddrüsenvergrößerung — Körperlich und geistig normal entwickeltes Kind. Diffuse stark vergrößerte weiche Schilddrüse. Hyperplasie betrifft alle 3 Lappen, rechts mehr als links. Halsumfang 32,5 cm. Trachea röntgenologisch leicht konisch eingeengt. Grundumsatz -8° . Schilddrüsenpunktion Struma parenchymatosa. I^{131} Aufnahme der Schilddrüse als Ausdruck der Hyperplasie beschleunigt (60% nach 2 Stunden) bei verminderter Harnausscheidung. PBI^{131} erhöht (1,3 % der Dosis/Ltr Serum) als Ausdruck des beschleunigten intrathyreoidalen Jodumsatzes infolge verminderten Jodreservoirs der Schilddrüse. Nach Vorbehandlung mit Thyroxin sinkt die Jodaufnahme auf 0 ab, während die Harnausscheidung stark ansteigt. Eine Entzündung liegt also nicht vor. Dabei bleibt das PBI im Serum normal (5,8 %). Die Papierchromatographie zeigt außer Thyroxin und Trijodthyronin eine nicht näher definierte pathologische Jodverbindung. Es handelt sich demnach um eine Jodfehlverwertung bei euthyreoter Stoffwechsellaage. Die mangelhafte Hormonproduktion wurde durch Hyperplasie der Schilddrüse ausgeglichen. Eine Behandlung mit Thyreoidin ergab einen kompletten Rückgang der Struma im Laufe von 2 Monaten.

nachzuweisen. Stanbury schließt daraus, daß eine minimale Koppelung stattgefunden hat, die nicht höher ist, als man auch bei Eiweißlösungen *in vitro* findet.

d) Schließlich kann eine mangelhafte Dejodierung der Jodotyrosine vorliegen. Sollen die Schilddrüsenhormone aus der Schilddrüse ausgeschüttet werden, so müssen sie zunächst durch Proteolyse aus dem Thyreoglobulin freigesetzt werden. Erst dann können sie ins Plasma abgegeben werden. Ferner gibt es in der Schilddrüse eine Dejodinase, die das Monojodtyrosin und das Dijodtyrosin dejodiert, aber weder das Thyroxin noch das Trijodthyronin angreift. Aus diesem Grunde erscheinen die beiden ersteren Substanzen nicht im peripheren Blut. Von Stanbury und Mitarbeitern und von McGirr und Hutchison wurde gezeigt, daß auch dieser

sich im übrigen nach den Gewohnheiten des Salzverzehrs zu richten hat, der in den warmen und feuchten Ländern wesentlich höher ist und nach *Stanbury* zum Beispiel im südlichen Indien 30 g täglich erreicht. Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt eine tägliche Zufuhr von 100 γ Jod. Eine ganze Reihe Schweizer Autoren (unter anderem *Hesp* und *Richard*) sind aber der Ansicht, daß die Zufuhr auf 20 mg Kaliumjodid pro Kilogramm Kochsalz erhöht werden sollte.

Die Jodierung des Kochsalzes ist das einfachste und sicherste Verfahren der Jodprophylaxe. In wirtschaftlich wenig vorgeschrittenen Ländern, in denen das Kochsalz oft in kleinen Mengen an verschiedensten Stellen gewonnen und in wenig oder nichtgereinigtem Zustand verteilt wird, bereitet es oft Schwierigkeiten. Dementsprechend sind die Erfolge auch unsicher.

Die Gefahren der Jodprophylaxe sind in der ersten Zeit nach ihrer Einführung stark überschätzt worden. Eine ruhigere Beurteilung griff erst Platz, als *de Quervain* und *Hagner* 1930 die als Jodschaden bezeichneten Fälle einer näheren Prüfung unterzogen. Dabei zeigte sich, daß die Zahl derjenigen Fälle, die man tatsächlich in einen zeitlichen Zusammenhang mit der Jodverabfolgung bringen konnte, nicht über die übliche Rate in Hyperthyreose hinausging. Seit man die Beziehung der Schilddrüse zum Jod und den täglichen Jodbedarf des Körpers genauer kennt, sind kaum noch Befürchtungen in dieser Richtung geäußert worden. Die verabfolgten Jodgaben liegen im Bereich des Physiologischen und sind nach allgemeiner Ansicht nicht imstande, einen Jodbremsen zu erzeugen. Erst wesentlich höhere Dosen, die mindestens bei 0,6 mg Jodid täglich liegen, dürften dazu erforderlich sein. Auch in den USA ist die Frequenz der Hyperthyreose nach der Einführung der Kropfprophylaxe nicht angestiegen. *Siffer* erörtert die Möglichkeit, daß in einer Gegend mit ungenügender Jodzufuhr bei einer prädisponierten Person die Hyperthyreose unter Umständen wegen Jodmangels nicht zum Ausbruch käme, bei nun erfolgreicher Jodzufuhr aber in Erscheinung trate, weil jetzt plötzlich eine ausreichende Hormonmenge gebildet werden könne. In der Praxis werden solche Überlegungen kaum eine Rolle spielen.

Leider läßt die Stabilität des zur Prophylaxe verwandten Jodids zu wünschen übrig. Licht und Hitze einwirkung, besonders aber Feuchtigkeit, führen zu Verlust und Entmischung des Jodids in verpilztem Zustand, so daß es sich oben und unten im Sieb anreichert, während die mittlere Zone relativ frei ist. Auf trockene Verpackung und Trockenhaltung ist demnach großer Wert zu legen. Dann läßt es sich über Monate stabil erhalten (*Stanbury*). Da aber immerhin gewisse Schwierigkeiten, besonders in tropischen und subtropischen Ländern, bestehen, hat sich die Weltgesundheitsorganisation auch mit der Verwendung von Jodat zur Prophylaxe befaßt. Es hat den Vorzug größerer Stabilität gegenüber Feuchtigkeit, Hitze und Sonnenlicht. Tierversuche haben gezeigt, daß Schädigungen auch in wesentlich höheren Konzentrationen (1:1000) nicht zu erwarten sind. Das im Jodat enthaltene Jod ist anscheinend für die Hormonsynthese genauso verwendbar wie das des Jodids. Doch liegen über die Wirksamkeit bei der Kropfprophylaxe vorerst nur vorläufige Ergebnisse vor.

die Berichte aus der Schweiz besonders interessant. Die besten Erfolge sind bei Kindern und Jugendlichen zu erwarten nicht so sehr bei Erwachsenen weil die letzteren in ihren ersten Lebensabschnitten nicht unter der Wirkung der Jodprophylaxe standen. Bei den Schilddrüsen der Neugeborenen sind die Erfolge besonders deutlich (Wespi Eggenberger). Cuggisberg konnte zeigen daß die Häufigkeit der Neugeborenenstrumen von 15% auf 0.2% zurückging. Auch das Durchschnittsgewicht der Neugeborenen Schilddrüsen sank nach Wegelin erheblich ab. Bei den Schültern ist der Rückgang des Kropfes unter der Wirkung der Jodprophylaxe eindeutig. Für Bern konnte Wespi Eggenberger berichten daß bei den Kindern der ersten Schullasse die Kropfhäufigkeit 1928 noch 28% betrug daß aber die nach 1942 in die Schule eingetretenen Kinder praktisch kropffrei sind. Für andere Teile der Schweiz gilt das gleiche. Ob man auch aus der sinkenden Kurve der wegen eines Kropfes dienstbefreiten Rekruten einen Rückschluß auf die Erfolge der Jodprophylaxe ziehen darf erscheint fraglich weil hier allzu viele andere Faktoren mitsprechen. Aus dem Bericht der Weltgesundheitsorganisation vom Jahr 1952 ist zu entnehmen daß die Ergebnisse in anderen Ländern der Erde (Jugoslawien USA Mexiko Neuseeland) ähnlich gut sind. Soweit zu übersehen hat auch der Kretinismus mit seinen Folgeerscheinungen vor allem der Taubstummheit überall nachgelassen wo eine wirksame Prophylaxe durchgeführt wurde. Freilich ist auch in den Ländern mit Vollsalz Prophylaxe der endemische Kropf nicht völlig verschwunden. Wir mochten aber annehmen daß dies keinesfalls auf das Schulkonto der Prophylaxe an sich geht. Viele Untersucher sind der Ansicht daß auch in der Schweiz die Prophylaxe nicht genügend konsequent und mit noch zu niedriger Dosierung durchgeführt wird.

Der Wert der Prophylaxe ist zweifellos am größten wenn sie in frühester Kindheit einsetzt. Mindestens darf noch kein Knotenkropf der sowieso kaum zu beeinflussen ist entstanden sein. Dagegen bilden sich die Anfangsstadien die noch diffusen Kropfe durchaus zurück.

Um die Frage der Joddosierung zu entscheiden muß man den täglichen Jodbedarf des Menschen kennen (s. Pharmakologischer Abschnitt Seite 83). Die Beurteilung des Thyroxinbedarfs des schilddrüsenlosen Menschen der Vergleich der Jodaufnahme in verkropften und kropffreien Gegenden und schließlich die mit Erfolg zur Prophylaxe verwandten Jodmengen ergaben daß die tägliche Jodzufuhr 1–2 γ pro kg Körpergewicht betragen muß wenn eine ausreichende Hormonsynthese gewährleistet sein soll. Man wird aber nicht fehlgehen wenn man das Optimum mit 150–200 γ pro Mensch ansetzt. Da eine gewisse wenn auch vielleicht unzureichende Jodmenge auch in Kropfgegenden mit Wasser Nahrung und Luft zugeführt wird werden etwa 50–100 γ Jod täglich zusätzlich benötigt.

In der Schweiz wird die Vollsalz Prophylaxe so durchgeführt daß 1 kg Kochsalz mit 5 mg Kaliumjodid versetzt wird also im Verhältnis 1:200000. Wenn man mit einer Gesamtkochsalzzufuhr von 15–20 g täglich rechnet werden demnach 75–100 γ Kaliumjodid zusätzlich aufgenommen. Doch ist dieses Verhältnis nicht überall das gleiche. In den USA wo nicht das Kochsalz sondern nur das Tafelsalz jodiert wird setzt man eine zwanzigfach höhere Menge zu. Es ist klar daß man

Rp Kal jodat dil D₂ (Schwabe)
MDS 1 x tgl 3 Tropfen
oder Kal jodat 002
Aq dest ad 200
MDS 1 x tgl 3 Tropfen

In beiden Fällen sind in 3 Tropfen 150 γ Jodid enthalten. Als Zusatz zum Kochsalz empfiehlt sich nach *U. cap.* folgendes Rezept:

Rp Kal jodat 03
Aq dest ad 2000
MDS 20 cem (1 Eßlöffel) während einer Minute mit 1 kg Kochsalz in breiter Schüssel gut misch n. Als Speisesalz zu benutzen

Bei bestehender Gravidität ist die beschriebene Therapie besonders sorgfältig durchzuführen. Für eine ausreichende Jodzufuhr ist unbedingt zu sorgen, einmal im Interesse der Mutter, dann aber auch um die Geburt eines mit Kropf behafteten Kindes zu verhüten. Die gleiche Vorsicht ist während der Laktation am Platze.

Die beschriebene Jodbehandlung ist einige Monate unter Kontrolle des Halsumfanges anzuwenden. Führt sie nicht zum gewünschten Erfolg, so ist eine Behandlung mit kleinen Gaben von Schilddrüsenhormon zu empfehlen, um die die Schilddrüsenhyperplasie fordernde hypophysäre Gegenregulation zu unterdrücken. Im allgemeinen wird man beim endemischen Kropf bessere Erfolge mit einer Hormonbehandlung erzielen. Von einer Jodapplikation ist nichts zu erwarten, wenn pflanzliche strumige Nöten im Spiele sind, da sie in die Thyroxinsynthese eingreift. Auch hier kann man sich nur vom Schilddrüsenhormon selbst etwas versprechen. Das gleiche ist der Fall, wenn die diffuse Schilddrüsenvergrößerung bereits der Knotenform Platz gemacht hat. Allerdings sind dann die Aussichten einer medikamentösen Therapie überhaupt schlechter, besonders wenn es sich um einen Kropf handelt, in dem das Parenchym durch fibrotisches Gewebe ersetzt ist. Auf alle Fälle sollte man aber den Versuch einer Beeinflussung durch Hormonzufuhr machen. Auffällig gut waren die Erfolge von *Greer* und *Atwood* beim einfachen diffusen und Knotenkropf mit Schilddrüsenhormon. In der großen Mehrzahl von 50 Fällen trat ein kompletter oder partieller Schwund des Kropfes ein, während die unbehandelten Fälle sich kaum besserten.

Bei der Thyreoidin Verabfolgung ist vorsichtig vorzugehen. Man beginnt mit einer Dosis von 100 mg dreimal wöchentlich und steigt nach zwei Wochen auf täglich einmal 100–150 mg an. Überwachung des Gewichts und der Pulsfrequenz ist neben der des Halsumfanges erforderlich. Außerdem sollte — wenn möglich — eine Grundumsatzkontrolle in zweiwöchigen Abständen später seltener durchgeführt werden. Eine Überdosierung äußert sich in Herzklopfen, Neigung zu Schweißausbrüchen, Gewichtsabnahme und gelegentlich auch in stenokardischen Beschwerden. Die Dauer der Hormonbehandlung wird man vom Verhalten der Pulsfrequenz und des Körpergewichtes abhängig machen. Nach Möglichkeit sollte sie aber 3 bis 6 Monate später gegebenenfalls mit verringerter Dosis durchgeführt werden.

4 Die individuelle Therapie der euthyreoten Struma

Die individuelle konservative Therapie der euthyreoten Struma kann nur dann mit Erfolg rechnen wenn die Drüse sich noch im Stadium diffuser Vergrößerung befindet. In diesem Falle sind die Erfolge allerdings gut besonders im jugendlichen Alter. Besteht die Struma schon länger und hat sie sich bereits in einen Knotenkropf umgebildet so ist wohl nur in den seltensten Fällen mit einem Rückgang zu rechnen obwohl auch dies vorkommt. Schon daraus geht hervor wie wichtig die Prophylaxe ist und daß die Behandlung frühzeitig einsetzen muß.

Man wird zunächst prüfen ob einer der auf Seite 100 ff. verzeichneten Manifestationsfaktoren eine Rolle spielen kann und wird versuchen ihn auszuschalten. Ist der Kropf während oder im Anschluß an eine Periode unzureichender Ernährung aufgetreten so ist für Zufuhr hochwertigen Eiweißes in Form von Milch, Quark, Eiern und Fleisch zu sorgen.

Die Bedeutung des Vitamin A Mangels scheint uns durch die Untersuchung *Haubolds* mindestens für gewisse Endemien erwiesen. Das Vitamin A kann man in Form von Medikamenten wie auch von vitaminreichen Nahrungsmitteln zuführen. Präformiertes Vitamin A ist wiederum in Eiern und Milch besonders aber in Lebertran, Meeresfischen, Eigelb und Leber erhalten. Zur Verabfolgung des Carotins als Provitamin empfiehlt sich der Genuß von Karotten, Spinat, Tomaten, Kopfsalat und Kürbis. Dabei ist zu beachten daß das Carotin nur in Anwesenheit ausreichender Fettmengen am besten von Butter und Olivenöl resorbiert wird. Auf der anderen Seite ist bekannt daß erhebliche Resorptionsstörungen die zur Hypovitaminose führen können auftreten wenn Reizerscheinungen im Bereich des Magen-Darm-Kanals vorliegen wie Gastroenteritis, Cholangitis, Pankreatitis und dergleichen vor allem wenn sie zu Durchfällen und mangelhafter Ausnutzung des Darminhaltes führen. Eine vorherige Behandlung dieser Erkrankungen ist also nötig.

Zusätzlich führt man eine medikamentöse Vitaminbehandlung durch. Dabei verabfolgt man im Laufe von sechs Wochen etwa 12 Mill. I. E. oder täglich 30000 I. E. Das entspricht 0,6 ccm oder 20 Tropfen Vogan täglich oder etwa 1 Kapsel alle 2 Tage.

Da bei den Nachkriegsendemien enteritische Erscheinungen mit gestörter Fettverdauung beobachtet wurden die genetisch unter Umständen mit der Kropfentstehung in Zusammenhang stehen die Resorption des zugeführten Vitamin A jedenfalls aber beeinträchtigen ist die Gabe von Vitamin A Emulsion in Form von Vogan Aquat zu empfehlen. In dieser Form erfolgt die Resorption auch bei gestörter Fettverdauung.

Wesentlicher als die Vitaminbehandlung ist die Verabfolgung kleiner Jodmengen. Die täglichen Jodgaben sollen nicht größer sein als die zur Kropfprophylaxe verwandten d. h. etwa 100–150 γ pro Tag. Dazu kann man folgende Rezepte verwenden:

Besondere diagnostische Schwierigkeiten bieten die letzterwähnten Patienten mit vegetativen Regulationsstörungen. Sie zeigen oft eine Reihe hyperthyreotischer Symptome wie Unruhe, Neigung zu Schweißausbrüchen, Empfindlichkeit gegen Hitze, Herzklopfen und Gewichtsverlust, ganz besonders Schluckbeschwerden und Druckgefühl im Halse. Dabei besteht oft eine diffuse oder knotige Vergrößerung der Schilddrüse. Der Grundumsatz ist auch bei exakten Serienuntersuchungen erhöht oder an der oberen Grenze der Norm. Die eigentliche Schilddrüsenaktivität ist aber nach Maßgabe der Hormonphase im Radiojodversuch und des Spiegels des eiweißgebundenen Jods normal oder auch sie liegt im oberen Bereich des Normalen. Damit ist die vorwiegend extrathyreoidale Natur dieses Hypermetabolismus erwiesen. Es muß erwähnt werden, daß sich bei einigen dieser Kranken wider Erwarten tatsächlich eine erhöhte Schilddrüsenaktivität ergibt. Sie gehören also in die Gruppe der echten Hyperthyreose.

Es ist schon seit den Untersuchungen von *Bornstein* bekannt und durch *Rapport*, *Curtis* und *Simcox*, *Bartels* sowie *Efferent* bekräftigt worden, daß man einen Teil der Ursachen der Grundumsatzsteigerung durch Verabfolgung von Barbituraten (0,2 Luminal am Abend vor der Grundumsatzbestimmung) ausschalten kann (in der angelsächsischen Literatur vielfach als SMR = somnolent metabolic rate bezeichnet). *Eiff* maß mit den Muskelaktionsströmen den erhöhten reflektorischen Muskeltonus und konnte ihn auf diese Weise rechnerisch ausschalten. Man kommt so auf einen korrigierten Grundumsatzwert, der dann eine weitgehende Übereinstimmung mit der Hormonphase des Radiojodtestes und dem Wert für das eiweißgebundene Jod aufweist. Die Untersuchungen von *Meckstroth* und Mitarbeitern zeigen, daß der Nutzen der Barbiturat-Grundumsatzbestimmung insgesamt nicht so groß ist, wie der der letztgenannten Untersuchungsmethoden (Klärung der Diagnose in 53% gegenüber in 95% bei der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods¹⁾). Bei der Abgrenzung der vegetativ nervösen Übererregbarkeit von der eigentlichen Hyperthyreose ist der Wert aber unbestritten. In diesen Fällen ergaben sich Umsatzenkungen von um Mittel +16% auf -15% (Abb. 17 s. auch *Martini*).

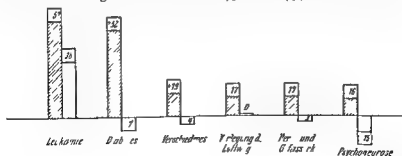


Abb. 17

Grundumsatz bei extrathyreoidalem Hypermetabolismus mit und ohne Barbiturat



ohne



mit Barbiturat

[nach *Meckstroth* c. s. J. clin. Endocrinology 12 1373 (1952)]

Wie schon erwähnt eignen sich in erster Linie die diffusen Strumen für die medikamentöse Behandlung. Sind Knotenknöpfe entstanden, so ist zu überlegen, ob sie der chirurgischen Behandlung zuzuführen sind. Die Indikation zum Eingriff ist gegeben, wenn Trachea oder Ösophagus komprimiert werden, der N. recurrens bedroht ist oder eine obere Einflußströmung vorliegt. Natürlich spielen auch kosmetische Gründe eine Rolle. Bei unimodularen Kropfen wird man sich viel eher zum chirurgischen Vorgehen als beim multinodularen Kropf entschließen, weil die Gefahr maligner Entartung im ersteren Falle größer ist.

Auch nach einer Kropfoperation ist eine individuelle Prophylaxe in besonderem Maße nötig, sofern der Patient weiterhin in einem Endemiegebiet bleibt. Seine Chancen, ein Rezidiv zu bekommen, sind nicht kleiner als die eines bis dahin Gesunden, von einem Kropf befallen zu werden. Nach Richard liegt die Rezidivhäufigkeit zwischen 6 und 10%, also ziemlich hoch, mit einem Maximum nach fünfzehn bis zwanzig Jahren. Hinzu kommt, daß die Gefahren der Zweitoperation größer sind als die der ersten. Die Verabfolgung der obigen 10/100 Jodkali-Lösung ist deshalb anzuraten.

VII Hyper- und Hypometabolismus

Man faßt unter dieser Bezeichnung Zustände zusammen, bei denen der Gesamtstoffwechsel gemessen am Grundumsatz erhöht oder vermindert ist, ohne daß dabei eine abnorme Funktion der Schilddrüse festzustellen wäre. Es liegen also extrathyreoidale Gründe für die Veränderung des Stoffwechsels vor. Daß Diskrepanzen zwischen Grundumsatz und Schilddrüsenfunktion zu beobachten sind, ist verständlich, da die Aktivität der Schilddrüse nur einer der Faktoren ist, die in den Grundumsatz eingehen, während er im übrigen eine Resultante der verschiedensten Komponenten darstellt, bei denen die Geschwindigkeit des Abbaus und der Ausscheidung des Schilddrüsenhormons, besonders aber auch das Ansprechen des Gewebes auf die Hormonwirkung eine Rolle spielen. Da aber der Grundumsatz immer noch die am häufigsten vorgenommene Untersuchungsmethode im Rahmen der Schilddrüsendiagnostik ist, liegt es auf der Hand, daß man Fehlurteilen ausgesetzt ist, wenn man diese Dinge nicht berücksichtigt.

Unter den hypermetabolischen Zuständen, die ihre Ursache außerhalb der Schilddrüse haben, sind Schwangerschaft, Herzinsuffizienz, maligne Hypertension, maligne Tumoren, Leukämien, die verschiedensten zerebralen Störungen, das mit Akromegalie verbundene eosinophile Adenom der Hypophyse, manche Arzneimittelwirkungen (Dinitrophenol) sowie ganz besonders vegetative Fehlregulationen die wichtigsten. Meist werden die Kranken bei denen entweder einzelne hyperthyreotische Symptome bestehen oder bei denen bei ambulanter Untersuchung ein erhöhter Grundumsatz gefunden wurde, mit der Diagnose Hyperthyreose der Klinik überwiesen. Hier sinkt der Grundumsatz entweder allein als Folge der Hospitalisierung ab oder er bleibt auch bei einer Serie exakter Untersuchungen hoch.

Auch andere Faktoren können beteiligt sein besonders ist an Abnormalitäten im Abbau des Schilddrüsenhormons in der Leber zu denken wo es deiodiert und mit Glukuronsäure gekoppelt wird So wäre die bei Folgezuständen der Hepatitis zu beobachtende erhöhte Schilddrüsenaktivität bei normalem Grundumsatz (*Jahn*) zu erklären Die Leber stellt das zum Abbau des Schilddrüsenhormons notwendige jodfreie Material in Gestalt von Aminosäure nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung oder die Zerstörung und Inaktivierung erfolgt zu schnell In beiden Fällen wächst der Bedarf des Gewebes und facht damit die Tätigkeit der Schilddrüse an wobei man annehmen darf daß der Hormonbedarf des Gewebes auf einem uns noch unbekannten Wege vielleicht über den Hypothalamus die Produktion des Schilddrüsenhormons reguliert Jedenfalls liegt auch hier eine Diskrepanz zwischen Grundumsatz und Schilddrüsenfunktion vor

Von besonderem Interesse sind Fälle von euthyreotem Hypometabolismus bei denen die Schilddrüsenfunktion die Cholesterinwerte und ebenfalls die Werte des eiweißgebundenen Jods normal sind Solche Patienten sind reizbar unruhig unausgeglich leicht ermüdbar empfindlich gegen Kälte und klagen über Kopfschmerzen und Störungen in der Sexualsphäre Die Grundumsatzwerte liegen gewöhnlich zwischen -20 und -30% Nach Zufuhr von Schilddrüsenhormon steigen sie nur wenig oder gar nicht an Ebenso wenig bessern sich die subjektiven Beschwerden Mindestens sind die notwendigen Dosen im Vergleich zum echten Myxödem unverhältnismäßig hoch Es ist von Interesse daß auch Thyroxin und sogar die intravenöse Gabe von 1 Thyroxin keine Besserung bringt wodurch bereits die Möglichkeit ausgeschlossen wird daß es sich nur um eine mangelhafte Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal handelt Dagegen kommt es zum Anstieg des Grundumsatzes und zu einer Besserung der klinischen Symptome nach Gaben von Trijodthyronin entweder für sich verabfolgt oder in Kombination mit Thyroxin Eine vorher unwirksame Dosis von Thyroxin kann den Grundumsatz sogar beträchtlich steigern wenn man unmittelbar vorher eine Dosis Trijodthyronin verabfolgt hat Dieses Verhalten kann man wohl nur durch ein Nichtansprechen des peripheren Gewebes auf Thyroxin erklären Dabei könnte es sich einmal um die Unfähigkeit des Organismus Thyroxin in eine wirksame Form zu überführen handeln oder aber auch um eine Permeabilitätsstörung der Zellmembran für Thyroxin nicht aber für Trijodthyronin schließlich auch um einen Trijodthyroninmangel wobei das Trijodthyronin in irgendeiner Weise für die Aktivierung des Thyroxins notwendig wäre (*Aurland* und Mitarbeiter) Für die letztere Annahme scheint zu sprechen daß der Spiegel des eiweißgebundenen Jods in solchen Fällen nach Zufuhr von Thyroxin hochbleibt bei gleichzeitiger Gabe von Trijodthyronin aber absinkt Hier liegt also ein echter pathologischer Zustand vor wofür auch das Vorliegen klinischer Symptome spricht und nicht nur eine physiologische Variante mit auffällig niedrigem Grundumsatz

Bekannt ist die Einschränkung des Gesamtstoffwechsels bei der Addison'schen Krankheit und bei hypophysären Störungen Hier handelt es sich aber immer um hypothyreote Zustände mit wirklicher Einschränkung der Schilddrüsenfunktion die nicht in diesen Abschnitt gehören

Dementsprechend kommt auch eine Behandlung des Hypermetabolismus mit spezifisch antithyreoidal wirkenden Mitteln also etwa den Thiourazolderivaten nicht in Frage erst recht aber nicht eine Operation oder eine Radiojodbehandlung. Natürlich kann man mit antithyreoidalen Substanzen den Grundumsatz senken wenn auch aus den früher erörterten Gründen nur mit recht hohen Dosen. Die subjektiven Beschwerden und die sonstigen objektiven Krankheitszeichen schwinden aber nicht. Dagegen ist eine Behandlung die sich gegen das Grundleiden (*Leukämie Diabetes Herzinsuffizienz* usw.) richtet am Platze. Führt man aber bei den vegetativen Rindendokrinopathien eine Behandlung mit Sedativa und physikalischen Maßnahmen durch so sinkt nicht nur der Grundumsatz ab man erreicht vielmehr auch in einem gewissen Prozentsatz der Fälle eine subjektive Besserung die man mit antithyreoidalen Substanzen nicht erzielt (s. auch *Novelli* und *Parodi*).

Die Möglichkeit daß hypermetabolische Prozesse die Diagnostik erschweren ist nicht nur bei euthyreoten sondern natürlich auch bei hypothyreoten Zuständen zu erwägen. So kann der Grundumsatz bei Vorliegen eines Myxödems durch geringfügige Einwirkungen extrathyreoidaler Herkunft so weit gehoben werden daß der wahre Zustand verschleiert wird und die allein wirksame Therapie unterbleibt.

Die hypometabolischen Zustände extrathyreoidaler Genese sind in mancher Hinsicht noch interessanter. Seit man über die modernen Methoden der Funktionsanalyse verfügt ist eine Reihe von Krankheitsbildern bekannt geworden bei denen Grundumsatz und eiweißgebundenes Jod niedrig die Schilddrüsenfunktion nach Maßgabe des Radiojodumsatzes aber normal ist. Auch die Thyreotropinabgabe des Vorderlappens ist normal. Überhaupt scheint keine Funktionsstörung der Schilddrüse vorzuliegen da sie auf Thyreotropingabe gut anspricht. *Starr* bezeichnet diese Zustände als somatische Hypothyreose. Klinisch handelt es sich meist um Patienten im nephrotischen Stadium einer Nierenerkrankung. Die eigenartige Kombination läßt darauf schließen daß bei intakter Schilddrüse und Hypophyse zu einem Verlust oder zum Unwirksamwerden des Hormons kommt entweder dadurch daß es in abnormem Maße zerstört ausgeschieden oder in seiner Wirksamkeit etwa durch Blockade der Rezeptoren in der Zelle gehemmt wird. *Recant* und *Riggs* suchen den Tatbestand durch die Annahme zu erklären daß bei verminderten oder veränderten Plasmaeiproteinen die Bindungskraft gegenüber dem Hormon vermindert sei so daß sich ein etwas größerer Anteil des Thyroxins in freier Form im Plasma befindet. Unter der Voraussetzung daß dieser Teil die Zellmembran leichter als der gebundene Teil passiert und den Bedarf des Gewebes an Schilddrüsenhormon deckt könnte man so den niedrigen Wert des eiweißgebundenen Jods bei normalem Grundumsatz erklären. Ist aber was oft der Fall ist der Grundumsatz gleichfalls erniedrigt so muß man an Verlust von freiem Thyroxin durch die Nieren denken was auch bereits nachgewiesen wurde. Wenn tatsächlich ein Teil des produzierten oder exogen zugeführten Schilddrüsenhormons auf diesem Wege verlorengeht ist es zu verstehen daß man diese Form der somatischen Hypothyreose nicht mit Hormongaben zu beeinflussen vermag.

Abfall (*Perlmutter und Riggs*, *Strauß und Mitarbeiter Klein*). Da andererseits in höherem Lebensalter eine gewisse Involution der Schilddrüse mit Gewichts rückgang beobachtet wird lag es zunächst nahe das Absinken des Grundumsatzes mit einer zunehmenden Inaktivierung der Schilddrüse in Beziehung zu setzen. Aber schon in der Hormonphase des Radiojodumsatzes konnte *Morton*

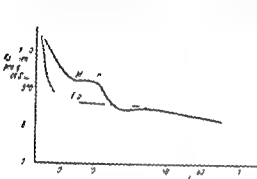


Abb 18

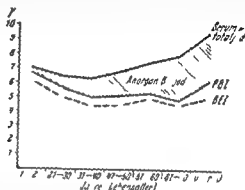


Abb 19

Abb 18 Altersgang des Gesamtenergieumsatzes [nach *Boothby, Berkson und Dunn*, *Amer J Physiol* 116 463 (1936)] — Abb 19 Altersgang der Blutjodfraktionen [nach *E. Klein*, *Verh Dtsch Ges inn Med* 60 909 (1954)]

keinen sicheren Unterschied zwischen einer Gruppe jungerer und älterer Personen über 60 Jahre finden. Vollends die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods zeigte aber eindeutig, daß von einer Aktivitätsminderung der Schilddrüse im Alter keine Rede sein kann. Nach den Untersuchungen von *Klein, Perlmutter und Riggs Starr* und Mitarbeitern und anderen ändern sich die Werte für das eiweißgebundene Jod nicht. Dies gilt auch für den butanollöslichen Anteil, der die eigentliche Hormonphase darstellt. An dieser Tatsache ist angesichts der entscheidenden Bedeutung, die das eiweißgebundene Jod für die Diagnose der Hypothyreose besitzt, nicht zu zweifeln. Wie aber ist der verminderte Jodsog zu erklären? Nach *Klein* kann man an folgenden Mechanismus denken. Nach seinen Untersuchungen steigt das Gesamtjod des Serums im Alter an, jedoch nur der anorganische Anteil (von 0,4 % im Alter von 20 Jahren auf 3,4 % im Alter von 70 Jahren). Nun ist bekannt, daß ein erhöhter Jodspiegel im Blut die Wirkung des Thyreotropins auf die Schilddrüse unterdrückt. Damit geht der Jodisog der Schilddrüse in der beobachteten Weise zurück. Das Ansteigen des anorganischen Jods ist durch eine Aktivierung der Dejodierungsorgane im Alter zu erklären, was im Experiment auch tatsächlich nachzuweisen ist (Abb 19). Unterteilt man nach *Klein* die Versuchspersonen in zwei Gruppen von unter 50 und über 50 Jahre, so läßt sich bei Verwendung von radioaktivem Thyron feststellen, daß die ältere Gruppe in kürzerer Zeit prozentual und absolut mehr Hormon umsetzt als die jüngere. Auch hier ist infolge der Altersinvolution das Jodreservoir der Schilddrüse vermindert. Daraus erklären sich die im Blut feststellenden leicht erhöhten Werte des

Dagegen weisen die verminderten Umsätze beim über lange Zeit schlecht ein gestellten Diabetes mellitus schon auf das Gebiet der Unterernährung hin. Es ist seit langem bekannt, daß der Organismus bei chronischer Mangelernährung eine regulatorische Drosselung der Energieumsätze vornimmt, die Verbrennungen sozusagen auf Sparflamme einstellt. So war in der Zeit nach dem zweiten Weltkrieg ein allgemeines Absinken der Grundumsatzwerte zu beobachten. Dabei ging nicht nur die Zahl der Hyperthyreosen an sich zurück, die zur Beobachtung kommenden Hyperthyreosen mit klinischen Symptomen fielen sogar durch relativ niedrige oder sogar normale Grundumsatzwerte auf (*Lange*). Ähnliches ist bei konsultierenden Erkrankungen beim Ösophagusspasmus bei der Sprue u. a. bekannt. Man konnte annehmen, daß hier eine Vorderlappeninsuffizienz vorliegt, die dadurch entsteht, daß infolge mangelnder Eiweißzufuhr die Produktion der eiweißhaltigen Hypophysenhormone Schaden leidet. Von der organisch bedingten Schädigung des Hypophysenvorderlappens ist bekannt, daß die *Tropine* des Vorderlappens zeitlich nacheinander ausfallen (Sexual-Schilddrüsen-Nebennierenrindenfunktion). Bei dem hier in Frage stehenden Hypometabolismus findet man aber oft schon eine Einschränkung der Gesamtverbrennungen, wenn sich eine Depression der Schilddrüsenfunktion objektiv noch nicht nachweisen läßt (*Oberdisse*). In dieses Gebiet gehört auch die Anorexia nervosa, die Magersucht der jungen Mädchen und jungen Frauen, mit ihrer oft enormen Grundumsatzsenkung. Auch hier steht die verminderte Nahrungszufuhr als auslösendes Moment im Vordergrund. Meist findet man außer dem Ausfall der Gonaden überhaupt keine Störung in der Abgabe des thyreotropen und kortikotropen Hormons oder nur in einem sehr späten, vorgeschrittenen Stadium der Krankheit.

Beispiel: Frau N. B. 31 J. Anorexia nervosa. Normale kindliche Entwicklung. Menarche mit 13 Jahren. Anorexie mit dem 14. Lebensjahr beginnend. Schwere sexuelle Konflikte auch in der späteren Ehe. Mit 24 Jahren Spontangeburt, obgleich vorher monatelang eine Amenorrhoe bestand. Danach anhaltende Gewichtsabnahme von maximal 51 kg auf 23 kg. Amenorrhoe, schwere Verstopfung. Seit einem Jahr bettlägerig. — Befund: 163 cm, 23 kg. Zustand schwerster Kachexie mit universellen Ödemen und Ascites. Blutdruck 75/40 mm Hg. Hb 53%. Gesamteiweiß 4,5, davon nur 3,2 Albumine — 17 Ketosteroide 1,4 mg/24 Std. Grundumsatz — 27,5. Schilddrüsenfunktion trotz stark erniedrigten Grundumsatzes aber in allen Einzelheiten normal, sowohl was die Speicherung des Radiojods wie auch das PBI¹⁰⁰ und die Konversionsrate angeht. Das chemisch bestimmte PBI lag ebenfalls mit 5 γ noch im unteren Normalbereich. — Bei dem erfolgreichen Versuch einer Wiederaufütterung durch Sondennahrung erfolgte eine prompte Ausscheidung der Eiweißmangelödeme sowie ein ganz langsamer Substanzeinsatz. Während vorher keinerlei Infektionsprozesse festzustellen waren, kam es jetzt mit dem Wiedereintreten der Realität zu einer abszedierenden Parotitis an der die Patientin in wenigen Tagen zugrunde ging.

Für alle diese auf einem Ernährungsschaden beruhenden hypometabolischen Zustände gilt die Regel, daß man mit Zufuhr von Schilddrüsenhormon nichts erreicht, daß aber alle Störungen einschließlich der Grundumsatzsenkung schwinden, wenn es gelingt, diese Menschen wieder aufzufüttern.

Der Hypometabolismus im Alter. Schon der klassische Stoffwechselphysiologie war bekannt, daß der Gesamtenergieumsatz pro qm Körperoberfläche mit steigendem Lebensalter absinkt (Abb. 18). Die Messung der Radiojodaufnahme ergab übereinstimmend bei zahlreichen Untersuchungen ebenfalls einen deutlichen

Durch die Untersuchungen von *Uotila* über die Wirkung der Hypophysenstiel durchtrennung wissen wir daß ein Halterez nur dann wirksam wird wenn die Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophyse intakt ist. Man muß also damit rechnen daß auch das Körpergewebe mit einer noch hypothetischen Verbindung zum Hypothalamus in diesen Funktionskreis eingeschlossen ist obwohl der letzte Beweis noch aussteht. Erst wenn der Bedarf des Gewebes gedeckt ist hört der Reiz zur Mehrproduktion von Hormon auf. Eine Hypothyreose kann demnach entstehen wenn der Kreis an einer dieser Stellen unterbrochen ist. Der Defekt kann im Hypothalamus in der Hypophyse in der Schilddrüse selbst aber auch im Gewebe liegen wenn hier die Schilddrüsenhormone infolge mangelhafter Verteilung vorzeitiger Zerstörung oder ungenügenden Ansprechens der Körperzellen ihre Wirkung nicht entfalten können (somatische Hypothyreose *Starr*).

Dabei ist zu berücksichtigen daß die Tätigkeit der Hypophyse (und auch die des Hypothalamus) wie die jedes anderen Gewebes selbst von der Versorgung mit Schilddrüsenhormonen abhängig ist so daß bei sinkendem Hormonspiegel im Blut eine unmittelbare Schädigung der thyreotropen Funktion hinzukommt und so die bestehende Hypothyreose verstärkt (Myxödem des Gewebes). Auf gleichem Wege kann es natürlich auch zu einer Schädigung der Nebennierenrinde kommen (Umgekehrt führt eine Nebennierenrindeninsuffizienz zu Atrophie und Funktions Einschränkung der Schilddrüse so daß man in etwa einem Drittel aller Fälle von Addison'scher Erkrankung klinische und Laboratoriumszeichen von Hypothyreose findet *).

Betrachtet man die Hypothyreose unter dem Blickpunkt dieser funktionellen Zusammenhänge so ist sie nicht mehr ein so seltenes Krankheitsbild wie das voll ausgebildete Myxödem. Die klassischen Zeichen treten allerdings damit etwas in den Hintergrund. Es handelt sich oft um milde Verlaufsformen deren Erkennung mit den sonst so wichtigen klinischen Methoden erschwert ist. Stehen die Gewebefaktoren im Vordergrund so kann die Grundumsatzbestimmung zu Täuschungen im Hinblick auf die Schilddrüsenfunktion führen (* Hypometabolismus¹⁾). Man muß andere diagnostische Möglichkeiten suchen. Aber auch die Bestimmung des Hormonjods im Blut kann irreführen wenn — wie etwa im Hungerzustand — der Bedarf der Gewebe aus regulativen Gründen herabgesetzt ist. In seltenen Fällen wird man die Diagnose *ex vivandibus* stellen d. h. die Wirksamkeit der hormonellen Substitution erproben.

Wie auch bei anderen endokrinen Unterfunktionen wird die Findung der Diagnose oft durch Apathie und Indolenz des Kranken die zum Krankheitsbild gehören erschwert. Die Aktivität des Kranken ist manchmal so herabgesetzt daß er nicht zum Arzt findet. Ein Grund mehr dafür daß die hypothyreoten Krankheitsbilder oft zu spät erkannt werden.

* Während bei der Hypothyreose diese Zusammenhänge einigermaßen verständlich und auch anerkannt sind ist dies bei ihrem Gegenstück der Basedowschen Krankheit keineswegs der Fall. Hier hat es den Anschein daß die Schilddrüse aus den uns bekannten Regulations zusammenhängen herausgerissen ist. Mindestens haben sich bisher keine steuernden Einflüsse der Hypophyse nachweisen lassen.

PBI¹³¹ (Patho physiologische Bedeutung eines verminderten Jodreservoirs siehe Seite 181) Ihren letzten Grund haben aber wohl alle diese Befunde in einer im Alter sinkenden Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber dem Schilddrüsenhormon Jodumsatz in der Schilddrüse und Hormonumsatz im Gewebe müssen ansteigen um den Organismus bei erhöhtem Bedarf an Hormon vor einem Abgleiten in die Hypothyreose zu bewahren. Somit läßt sich im Greisenalter weder eine absolute noch eine relative (in bezug auf den Hormonbedarf in der Peripherie) Hypothyreose feststellen. Vielmehr ist die Schilddrüse auch im Greisenalter durch aus in der Lage den an sie gestellten Ansprüchen zu genügen.

Zweifellos haben manche Symptome des Greisenalters (Apathie mangelnde Hautdurchblutung Kalteempfindlichkeit Obstipation) eine gewisse oberflächliche Ähnlichkeit mit den Anzeichen der Hypothyreose. In der Tat mögen sie durch eine verminderte Empfindlichkeit des Körpergewebes zu erklären sein. Trotzdem kann man sich von einer Schilddrüsenmeditation keine Vorteile versprechen. Bestenfalls kann man eine Besserung einzelner Symptome erwarten. Jedenfalls ist eine nur niedrige Dosierung die 50–100 mg getrockneter Schilddrüse nicht übersteigen soll anzuwenden. Eine höhere empfiehlt sich schon deshalb nicht weil sie nur zu einer Bremsung der Schilddrüsen-tätigkeit führen würde.

VIII Die Hypothyreose

1 Einleitung

Allzulange hat man bei der Hypothyreose das Augenmerk ausschließlich auf die Struktur und die Funktion der Schilddrüse selbst gerichtet. Gewiß steht sie auch in den meisten Fällen im Vordergrund. Im Mittelpunkt der Betrachtung muß aber die Frage stehen ob das Körpergewebe in ausreichendem Maße mit Schilddrüsenhormon versorgt ist. Man sollte also die Hypothyreose als einen Zustand definieren bei dem der Bedarf des Gewebes an Schilddrüsenhormon nicht gedeckt ist. Damit ist schon gesagt daß für diesen Mangelzustand Faktoren die außerhalb der Schilddrüse liegen verantwortlich sein können. Die absolute Menge des von der Schilddrüse produzierten Hormons ist für die Entstehung des Krankheitsbildes also nicht immer maßgebend.

Die Verkettung der pathogenetischen Umstände wird am besten bei der Erörterung des homöostatischen Regulationsmechanismus deutlich (s. auch Physiologischer Abschnitt S. 1). Wie bei allen endokrinen Organen ist der Hormonbedarf der Gewebe als *primum movens* für die Funktion der Schilddrüse anzusehen. Dadurch ist das Gewebe an der Aufrechterhaltung der Homöostase entscheidend beteiligt (Perlmutter und Riggs). Wird aus irgendeinem Grunde etwa unter dem Einfluß von Fieber der Verbrauch der Schilddrüsenhormone in der Peripherie gesteigert so sinkt ihr Spiegel im Blut ab und löst damit den Rückkoppelungsmechanismus zwischen Schilddrüse und Hypophyse aus so daß über eine vermehrte Produktion des thyreotropen Hormons der erforderliche Nachschub an Schilddrüsenhormon gesichert wird.



Abb 20a



Abb 20b

Abb 20a und b Kongenitale Hypothyreose

Heinz A. 91 Jahre (Nr 12620) Vater und andere Mitglieder der väterlichen Sippe leiden an hereditärer zerebellärer Ataxie — Von Jugend an körperliche und geistige Unterentwicklung Kein Schulbesuch Schwerfälligkeit leicht ermüdbar chronische Obstipation Sehr kalte empfindlich — Befund 138 cm 56,5 kg Unterlänge 66 cm Kieferbreite 140 cm Infantile Proportionen Blasse zum Teil schmutzig braune Hautfarbe Haut kühl trocken rau mit schuppigen Partien am Pucken An den Beinen teigige Hautschwellungen Dichtes struppiges Kopfhaar spärliche Achsbehaarung feminin begrenzte Schambehaarung Große verdickte Zunge persistierendes Milchgebiß Schilddrüsenewebe nicht tastbar Tiefe rauhe Stimme — (rundum atz — 18 Gesamtschilddrüsenwerte 10 mg Ro Offene Epiphysenfugen unregelmäßige Ossifikation der Knochenkerne epiphysäre Dysgenese 1 Ketosteroide 41 mg/24 Std Gesamtkortikoi 7 11 Gamma/24 Std — Nach Therapie mit Thyroxin kein wesentlicher Erfolg Zunächst epileptischer Krampfanfall infolge Überdosierung Cholesterin sinkt auf 430 mg ab der Cholesterinsatz steigt auf +15 an Längenwachstum Zunahme der Länge um 5 cm Die Lokalisationsdiagnostik mit Radiojod ergibt an normaler Stelle kein Schilddrüsenewebe wohl aber unter dem Kinn in der Gegend des Zungengrundes (Pest des Ductus thyreoideus) Vermehrte Jodaufnahme und verminderter intrathyreoidaler Umsatz

Klassifizierung Eine Klassifizierung durchzuführen, ist — wie überall in der Medizin — schwierig. Ätiologische Einteilungsprinzipien stehen nicht immer zur Verfügung, die pathologisch-anatomischen sind für den Kliniker fast immer zu kompliziert und auch nicht immer brauchbar. Man wird deshalb vorwiegend nach praktischen Gesichtspunkten vorgehen und ätiologische Momente soweit bekannt berücksichtigen. Dabei ergeben sich von selbst bereits Hinweise auf eine mögliche Therapie. Faßt man das, was wir wissen zusammen, so könnte man unter Berücksichtigung der oben erwähnten pathogenetischen Gesichtspunkte folgendermaßen unterteilen, wobei Überschneidungen im Auge zu behalten sind:

I Angeborene Formen

- a) Kongenitale Athyreose und Hypothyreose
- b) Angeborene Defekte der Hormonsynthese: Jodfehlverwertung

II Erworbene Formen

- a) Primäre (thyreogene) Hypothyreose als Folge
 - 1 einer Thyreoiditis
 - 2 eines Mahgnoms (selten)
 - 3 exogener Faktoren
 - α Jodmangel
 - β Vitaminmangel
 - γ Einwirkung positiver Kropffaktoren
 - 4 therapeutischer Maßnahmen
 - α physikalischer Natur (Schilddrüsenresektion, Röntgenbestrahlung, Radiojodbehandlung)
 - β chemischer Natur (antithyreoidale Substanzen)
- b) Sekundäre (hypophysäre) Hypothyreose
 - 1 bei einer Gesamtschädigung des Hypophysenvorderlappens
 - 2 als selektiver Ausfall der thyreotropen Funktion
- c) Hypothyreose infolge Nebennierenrinden-Insuffizienz
- d) Hypothalamische Hypothyreose
- e) Somatische Hypothyreose

Bei den angeborenen Formen handelt es sich um Fehlbildungen, bei denen die Schilddrüse entweder gar nicht angelegt oder hochgradig hypoplastisch ist. Meist ist die Drüse überhaupt nicht zu tasten. Kropfbildungen kommen aber vor, wobei der Kropf mit zunehmendem Lebensalter harter und reicher an Knoten wird. Das Krankheitsbild ist selten. Man kann es auch als angeborenes Myxödem bezeichnen. Vom Kretinismus, bei dem eine Reihe von Besonderheiten vorliegen, ist es jedoch zu trennen (Abb. 20).

Hierher muß man auch die angeborenen familiären Defekte in der Synthese des Schilddrüsenhormons rechnen, die außerhalb der Gebiete des endemischen Kropfes gefunden werden (Hutchison). Die einzelnen Stufen der Jodfehlverwertung und das zugehörige klinische Bild sind bereits geschildert (S. 233).

Unter den erworbenen Formen steht die Hypothyreose als Folge einer akuten

gewissen Grade auch der Nachteile) dieser Behandlungsform besteht eben darin daß man verhältnismäßig selten endgültige Verhältnisse schafft. Demgegenüber sind die postoperativen Hypothyreosen und diejenigen nach Radiojodbehandlung wesentlich dauerhafter. Die Gefahr ist bei der letzteren Behandlung wohl am größten weil hier noch immer Schwierigkeiten in der Berechnung der Dosis bestehen und weil die therapeutische Breite gering ist. Bei der Beurteilung der ersten Anzeichen von Hypothyreose ist das Verhalten des Grundumsatzes nicht so sehr maßgebend. Man muß vielmehr auf Wasserr retention mit plötzlicher Gewichtszunahme, Gesicht und Lidödem, besonders aber auch auf das Ansteigen der Serumcholesterinwerte achten.

Die sogenannten sekundären (z. B. durch mangelnde Abgabe des thyreotropen Hormons der Hypophyse hervorgerufenen) Hypothyreosen wurden schon erwähnt. Sie stellen eine besondere Gruppe dar, die erst in jüngster Zeit stärker berichtet wurde (*Means, Hert und Ierman*). Hier können die verschiedensten Formen der Hypophysenhinterlappeninsuffizienz vorliegen, die noch eingehend besprochen werden. Um die sekundären Formen von den primären Erkrankungen zu trennen, sind besondere diagnostische Methoden entwickelt worden. Auch in therapeutischer Hinsicht kommt dieser Gruppe eine Sonderstellung zu.

Es kann ferner als erwiesen gelten, daß Hypothyreosen durch anatomische Läsionen des Hypothalamus zustandekommen können. Im Tierversuch wurde dies durch *Greer* bei Zerstörung der medianen Eminenz festgestellt. Die postenzephalitischen Fälle von *Myxodem*, die *Binnin* und *Voretti* beschrieben, sprechen ebenfalls in diesem Sinne. Im Krankengut von *Oberdisse* und *Tonnies* finden sich bei 24 Kranken mit destruierenden suprasellären Prozessen in einem Fünftel der Fälle Hypothyreosen mit eindeutigen, zum Teil erheblichen Grundumsatzerniedrigungen.

Noch schwerer zu fassen und scheinbar hypothyreote (besonders hypometabole) Zustände bei mangelndem Ansprechen der Peripherie. Ebenso wie bei anderen Hormonen kommt dies auch beim Schilddrüsenhormon vor. Man findet eine Erniedrigung des Gesamtstoffwechsels, dabei aber normale Werte des eiweißgebundenen Jods im Blut sowie auch normale Verhältnisse in der Hormonphase des Radiojodversuchs. Die fehlende Rezeptivität des Gewebes geht aus der mangelnden Reaktion auf Zufuhr von Schilddrüsenhormon hervor. Dabei ist die Schilddrüse oft vergrößert, woraus man auf eine gesteigerte kompensatorische Aktivität der Hypophyse schließen muß. Das Vorhandensein dieses Zustandes ist am besten auf diesem indirekten Wege zu erschließen. (Naheres s. S. 240.)

2 Hinweise zur Symptomatologie

Auf das klinische Bild der voll entwickelten Hypothyreose des Myxödems soll hier nicht in allen Einzelheiten eingegangen werden. Einzelne wichtige Punkte müssen aber hervorgehoben werden. Die Bedeutung der Einzelsymptome erheht

des Drüsenepithels zerstört so kommt es zur Hypothyreose. Aus den Erfahrungen der Schilddrüsenresektion bei Herzkrankheiten wissen wir, daß erst eine Verkleinerung der Drüse um etwa 90% zum Dauermyxödem führt.

Die maligne Entartung der Schilddrüse führt nur in den seltensten Fällen zur Hypothyreose. Fast immer bleibt genügend Gewebe übrig, um die Funktion aufrechtzuerhalten.

Mit der Besprechung ungünstiger äußerer Bedingungen der ungenügenden Zufuhr von Jod und Vitaminen in der Nahrung kommen wir in das Gebiet des endemischen Kropfes. Ein großer Teil dieser Kranken ist euthyreot, d. h. die klinischen Anzeichen einer Unterfunktion lassen sich nicht nachweisen. Auf der anderen Seite haben viele Träger endemischer Kropfe hypothyreote Zeichen, die in den Bereich des Kretinismus gehören. Die Stoffwechselumkehrung ist allerdings nicht so erheblich wie beim eigentlichen Myxödem.

Seit es eine wirksame Behandlung der Hyperthyreose gibt, sind auch Zustände von Unterfunktion beobachtet worden, die durch allzu eingreifende therapeutische Maßnahmen zustande kommen. So kann es sich um die Folgen einer zu starken Verkleinerung bei der subtotalen Resektion handeln oder aber der belassene Rest geht zugrunde (postoperative Myxödem). Die totale Resektion, die das Ziel hat, die Herzaktivität bei schwerer muskularer oder koronarer Insuffizienz durch Senkung des Sauerstoffverbrauchs des Körpergewebes zu entlasten, ist in Deutschland nur selten durchgeführt worden. Dabei entsteht innerhalb von 20 Tagen ein mäßiges Myxödem mit einer Grundumsatzumkehrung auf -20% , nach etwa 40 Tagen sinkt der Grundumsatz auf -30% , das Myxödem ist dann deutlich ausgeprägt. Nach etwa 80 Tagen ist es voll entwickelt. In gleicher Weise kann ein Myxödem nach Überdosierung von Röntgenstrahlen und nach einer Radiojodbehandlung entstehen.

Seit die antithyreoidalen Wirkstoffe 1941 von Astwood in die Therapie der Hyperthyreose eingeführt wurden, ist der Umschlag in eine Hypothyreose bei ihrer Anwendung prinzipiell möglich und auch schon beobachtet worden. Dies gilt nicht nur für die Thiouracile und die Merkaptoimidazole, sondern in seltenen Fällen auch für Reo-rein, Kaliumperchlorat und andere ähnlich wirkende Stoffe wie Sulfonamide und Thiosemikarbazone. * Glücklicherweise handelt es sich bei den Hypothyreosen, die nach Überdosierung von antithyreoidalen Substanzen auftreten, um leichtere Formen, die fast immer restlos verschwinden, wenn man die Therapie absetzt oder die Dosis vermindert. Der Vorteil (und bis zu einem

* Offenbar kann es auch nach langdauernder Jodverabreichung und nach einmaliger großer Dosis gelegentlich zu einer Hypothyreose kommen. So berichtet Raben über Myxödem mit Kropfbildung als Folge einer Bronchographie. An sich ist dies nicht verwunderlich, denn es ist ja bekannt, daß hohe Dosen Jod antithyreoidal wirken (Wolf und Chalkoff). Auch Morgans und Trotter sahen 2 Fälle von ausgesprochenem Myxödem nach lange durchgeführter Jodbehandlung. Nach Absetzen des Jods bildeten sich alle Zeichen nach einigen Wochen zurück. Es muß sich im ersten Falle um eine unmittelbare Einwirkung auf die Schilddrüse handeln, denn die Kropfbildung schließt aus, daß die Hypothyreose über eine Hemmung des Hypophysenvorderlappens erfolgt.

gewissen Grade auch der Nachteil) dieser Behandlungsform besteht eben darin daß man verhältnismäßig selten endgültige Verhältnisse schafft. Demgegenüber sind die postoperativen Hypothyreosen und diejenigen nach Radiojodbehandlung wesentlich dauerhafter. Die Gefahr ist bei der letzteren Behandlung wohl am größten weil hier noch immer Schwierigkeiten in der Berechnung der Dosis bestehen und weil die therapeutische Breite gering ist. Bei der Beurteilung der ersten Anzeichen von Hypothyreose ist das Verhalten des Grundumsatzes nicht so sehr maßgebend. Man muß vielmehr auf Wasserrretention mit plötzlicher Gewichtszunahme, Gewichts- und Jiddem, besonders aber auch auf das Ansteigen der Serumcholesterinwerte achten.

Die sogenannten sekundären (z. B. durch mangelnde Abgabe des thyreotropen Hormons der Hypophyse hervorgerufenen) Hypothyreosen wurden schon erwähnt. Sie stellen eine besondere Gruppe dar die erst in jüngster Zeit stärker berichtet wurde (*Means, Hert und Ierman*). Hier können die verschiedensten Formen der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz vorliegen die noch eingehend besprochen werden. Um diese sekundären Formen von den primären Erkrankungen zu trennen sind besondere diagnostische Methoden entwickelt worden. Auch in therapeutischer Hinsicht kommt dieser Gruppe eine Sonderstellung zu.

Es kann ferner als erwiesen gelten daß Hypothyreosen durch anatomische Läsionen des Hypothalamus zustandekommen können. Im Tierversuch wurde dies durch *Greer* bei Zerstörung der medianen Eminenz festgestellt. Die postenzephalitischen Fälle von *Myxödem* die *Binnin* und *Moretti* beschrieben sprachen ebenfalls in diesem Sinne. Im Krankengut von *Oberdisse* und *Tonnis* fanden sich bei 24 Kranken mit destruierenden suprasellären Prozessen in einem Fünftel der Fälle Hypothyreosen mit eindeutigen zum Teil erheblichen Grundumsatzerniedrigungen.

Noch schwerer zu fassen sind scheinbar hypothyreote (besser hypometabole) Zustände bei mangelndem Ansprechen der Peripherie. Ebenso wie bei anderen Hormonen kommt dies auch beim Schilddrüsenhormon vor. Man findet eine Erniedrigung des Gesamtstoffwechsels dabei aber normale Werte des eiweiß gebundenen Jods im Blut sowie auch normale Verhältnisse in der Hormonphase des Radiojodversuchs. Die fehlende Rezeptivität des Gewebes geht aus der mangelnden Reaktion auf Zufuhr von Schilddrüsenhormon hervor. Dabei ist die Schilddrüse oft vergrößert woraus man auf eine gesteigerte kompensatorische Aktivität der Hypophyse schließen muß. Das Vorhandensein dieses Zustandes ist am besten auf diesem indirekten Wege zu erschließen. (Naheres s. S. 240.)

2 Hinweise zur Symptomatologie

Auf das klinische Bild der voll entwickelten Hypothyreose des Myxödems soll hier nicht in allen Einzelheiten eingegangen werden. Einzelne wichtige Punkte müssen aber hervorgehoben werden. Die Bedeutung der Einzelsymptome ersieht

man am besten aus der nachfolgenden Tabelle in der sie bei Zugrundelegung von 77 Fällen entsprechend ihrer prozentualen Häufigkeit nach *Ferman* geordnet sind

| | | | |
|----------------------------------|----|--------------------------------------|----|
| 1 Allgemeine Schwäche | 99 | 20 Erregbare Ödeme | 50 |
| 2 Trockene Haut | 97 | 21 Heiserkeit | 5 |
| 3 Grobe (rauh)e Haut | 97 | 22 Anorexie | 40 |
| 4 Lethargie | 91 | 23 Nervosität | 30 |
| 5 Langsames Sprechen | 91 | 24 Menorrhagien | 3 |
| 6 Lidödem | 90 | 25 Herzklopfen | 31 |
| 7 Kälteberempfindlichkeit | 89 | 26 Taubheit | 30 |
| 8 Verminderte Schweißabsonderung | 89 | 27 Leere Herztöne | 30 |
| 9 Kalte Haut | 83 | 28 Präkordialer Schmerz | 20 |
| 10 Verdickte Zunge | 82 | 29 Störung | 24 |
| 11 Gesichtödem | 79 | 30 Veränderungen am Augenhin ergrund | 20 |
| 12 Grobes Haar | 76 | 31 Dysmenorrh | 18 |
| 13 Herzvergrößerung | 68 | 32 Gewichtsverlust | 13 |
| 14 Blässe der Haut | 67 | 33 Atrophische Zunge | 1 |
| 15 Gedächtnisschwäche | 66 | 34 Gefühlslabilität | 11 |
| 16 Obstipation | 61 | 35 Bekkmmung gefühl | 9 |
| 17 Gewichtszunahme | 59 | 36 Zyanose | 7 |
| 18 Haarausfall | 57 | 37 Dysphagie | 3 |
| 19 Dyspnoe | 55 | | |

Es sei hervorgehoben daß in subjektiver Hinsicht neben einer allgemeinen Kraftlosigkeit und Apathie die sich bis zur Lethargie steigern kann die erhöhte Kälteempfindlichkeit und das fehlende Schwitzen konstante und wichtige Symptome darstellen Sie können den objektiven Zeichen lange Zeit vorausgehen und den einzigen Hinweis auf die bestehende Unterfunktion bilden Hinzu kommt eine Appetitlosigkeit die in merkwürdigem Gegensatz zu der allerdings meist mäßigen Gewichtszunahme steht

Untersucht man den Kranken im Zustand des ausgebildeten Myxödems so findet man ein gedumenes Gesicht und Ödeme in der Umgebung der Augenlider Das Gesicht ist blaß es zeigt nur selten einen Stich ins Gelbliche Der Gesichtsausdruck ist stumpf und affektlos (Abb 21)

Besonderes Bedenken bedürfen die Veränderungen der Haut die charakteristisch sind und der Krankheit den Namen gegeben haben Die Kühle und Trockeneit der Haut hängt mit der Herabsetzung der Verbrennungsvorgänge im Körper der schlechten Heizung die nur für den Körperern zu reicht und der damit verbundenen kompensatorischen Konstriktion der Hautgefäße zusammen Auch die verminderte Schweißabgabe ist dadurch bedingt Im übrigen ist die Haut verdickt und rauh und zeigt für gewöhnlich keine frei beweglichen Ödeme sondern eine eigentümlich elastische Schwellung die bei Druck keine Dellen gibt Nimmt die Wasserretention die stets vorhanden ist stärkere Formen an so entstehen eigentliche Ödeme die in Einzelfällen besonders an den Beinen ganz erhebliche Ausmaße annehmen können und durch Verabreichung von Schilddrüsenhormon prompt ausgeschieden werden Die Verdickung der Haut beruht auf der Ablagerung von Mukopolysacchariden im subkutanen Gewebe Sie ent

halten Hyaluron wurde die nach Verabfolgung von Hyaluronidase verschwindet so daß man jetzt Dellen eindrücken kann Infolge dieser Einlagerungen ist die Haut oft nicht runzelig Feine Runzeln besonders lateral von den Augen und an der Oberlippe gehören vielmehr zum hypophysär bedingten Mixodem Die

Abb 21 Frau Berta B. 46 Jahre Während des Krieges Inhaftierung dabei Mann und Sohn verloren Aufreibende und erregende Flucht Langdauernde Unterernährung Mit 37 Jahren erste Krankheitserscheinungen Verlangsamung und Antriebslosigkeit Inappetenz Oligurie 1 Jahr später Schwellung der Lider Ausfall der Behaarung an Kopf an den Achseln und den Iubae Blae — Befund Gelblich blasse Gesichtsfarbe Gesicht gedunsen pastos Inklodem Haut derb und teigig Im Gesicht jedoch eine feine Punzelung Bewegungsarmut mimische Starre leerer Gesichtsausdruck bruchige monotone Stimme Schilddrüse nicht zu tasten I P 105/80 mm Hg Frequenz 90 Min Hypochrome Anämie mit 61 Hb Subazidität Cholesterin 320 mg Grundumsatz —28,9 Vorsichtige Behandlung mit Thyreoidin 50 bis 75 mg/pro Tag Langsame Besserung im Laufe einiger Wochen Die Patientin wird lebhaft und aufgeschlossen Hb steigt auf 80 an Hautveränderungen bilden sich völlig zurück Grundumsatz normalisiert



Abb 21

Haut zeigt bei Verletzungen und nach Ulzerationen eine verminderte Neigung zur Heilung die durch Thyreoidgaben gebessert werden kann

Haare und Nagel wachsen langsam sie brauchen nur selten geschnitten zu werden Fuß und Fingernagel sind bruchig und dünn Nach Einsetzen der Substitutionstherapie sieht man eine deutliche querverlaufende Demarkationslinie auf dem Nagel die ältere dünnere Teile von den nachgewachsenen dickeren Teilen trennt Die Behaarung ist spärlich und schütter Augenbrauen Axillar und Genitalbehaarung sind nur schwach entwickelt Erwachsene Männer brauchen sich nur selten zu rasieren Frauen beobachten daß sich Dauerwellen bald wieder au gleichen

Beginnt die Hypothyreose vor Abschluß des Körperwachstums so kommt es entsprechend der Intensität des Ausfalles zu Veränderungen am Skelett und zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Minderwuchs Die Ossifikation der Epiphysen ist verlangsamt kommt verspätet zum Abschluß und ist dadurch gekennzeichnet daß sie nicht von einem einzelnen Zentrum sondern von vielen Punkten ihren Ausgang nimmt In der überwiegenden Mehrzahl aller nicht behandelten Kinder ist dies der Fall aber keineswegs für eine Hypothyreose allein



Abb 22a



Abb 22b

Abb 22a und b kindliche Hypothyreose

Kind Ute Marianne K. 13 Monate (Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf Direktor Prof. Dr. Alimle) Einweisung wegen Ernährungsschwierigkeiten Trockene gelbliche Haut Lidedeme schütterer Haarwuchs dicke Lippen große Zunge die aus dem Mund herausragt Verlangsamte Herzfrequenz Knochenkerne der Handwurzelknochen mit 8 Monaten noch nicht zu erkennen Guter Erfolg der Substitutionstherapie mit Thyreoidin

charakteristisch. Auch bei anderen endokrinen Erkrankungen, Ernährungsstörungen usw. kann man das gleiche beobachten. Ist aber aus anderen Gründen bekannt, daß eine Hypothyreose vorliegt, so kann man aus dem Grad der Verkalkungsstörungen Schlüsse auf das zeitliche Einsetzen der Hypothyreose ziehen (Abb. 22).

Das kindliche Skelett bleibt nur einige Monate nach Beginn der Krankheit normal. Nach 1–2 Jahren findet man stets Veränderungen. Man kann damit rechnen, daß sie sich beim Kleinkind innerhalb von 3–6 Monaten, beim älteren Kind in 6–12 Monaten entwickeln. Am besten verwendet man eine Röntgenaufnahme der Hand und setzt das Knochenalter zum chronologischen Alter

in Beziehung. Es ist verständlich, daß das Wachstum der Extremitäten, das sich beim Kind schneller als das Wachstum des Rumpfes vollzieht, besonders stark gestört ist. Es kann deshalb als Regel gelten, daß die Körperproportionen verschoben sind und zwar sind Arme und Beine im Verhältnis zum Rumpf um so kürzer, je früher die Hypothyreose eintrat. Bei älteren Kindern haben sich die Verhältnisse vor Beginn der Erkrankung schon weitgehend denen des Erwachsenen angeglichen.

Das blasse Aussehen der Hypothyreotiker beruht in der Mehrzahl der Fälle auf einer wirklichen Anämie, nicht auf einer Pseudonanämie wie etwa bei der Hypophosphatasinsuffizienz. Dies ist verständlich, denn die fördernde Wirkung des Schilddrüsenhormons auf die Knochenmarkreifung ist eine gesicherte Tatsache. Wahrscheinlich ist die Schilddrüse sogar diejenige Drüse, welche vor allen anderen die unmittelbarsten Beziehungen zur Blutbildung hat. Wie beim schilddrüsenlosen Tier ist nicht nur die Zahl der Erythrozyten vermindert, sondern auch der gesamte Umsatz auf ein niedriges Niveau gedrückt. Man handelt es sich um eine normochrome Anämie. Diese gleicht sich nach alleiniger Schilddrüsenzufuhr, wenn auch nicht allzu schnell, aus. Gelegentlich liegt eine hypochrome Anämie vor. Bei der letzteren besteht oft ein Eisenmangel, so daß sich die Anämie erst durch Eisenzufuhr beheben läßt. Hier dürfte eine Anazidität des Magensaftes, die in über 50% aller Myxödemkranken beobachtet wird, eine Rolle spielen. Ganz selten hat die Anämie hyperchromen Charakter. Es handelt sich dann um eine Kombination mit einer perniziösen Anämie, wobei die infolge der Schilddrüsenunterfunktion einsetzende Schädigung der Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals die Produktion des Castle'schen intrinsischen Faktors unterbindet. Dabei werden ungewöhnlich hohe Farbindizes bis zu 10 beobachtet (Esser und Schenckler), da die innersekretorische Makrozytose zur perniziösen Megalozytose hinzukommt. Behandelt man in solchen Fällen allein mit Leberextrakten, so tritt zwar eine weitgehende Besserung ein. Es kommt aber ein Punkt, an dem diese Therapie nicht weiter führt und nur die Substitution mit Schilddrüsenhormon den vollen Ausgleich bringt.

Parallel zur Minderung der Oxydationsvorgänge sinkt der Wasserhaushalt auf ein niedriges Niveau ab. Das Durstgefühl und damit die Wasseraufnahme gehen zurück, ebenso die renale und extrarenale Wasserabgabe. Dabei ist die Bilanz positiv, d. h. es besteht eine deutliche Neigung zur Retention. Beihet man einen solchen Kranken mit 800 ccm Wasser, so ist diese Flüssigkeitsmenge nach vier Stunden noch nicht wieder ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt vielmehr verzögert im Laufe der nächsten 12–20 Stunden. Die Wasserretention erfolgt im Gewebe, besonders in der Haut. Im Blut kommt es im Gegenteil zu einer Eindickung mit einer Verminderung des Plasmavolumens bis zu 20% erhöhter Viskosität des Serums und einer Erhöhung der Serumweißwerte. Elektrophoretisch ergibt sich eine Verminderung der Albumine und der Alpha Globuline, dagegen eine Vermehrung der Beta Globuline. Dazu parallel verlaufend sind die Eiweißwerte des Liquor cerebrospinalis in charakteristischer Weise erhöht. Nach erfolgter Behandlung sinken die Serumweißwerte ab (Mustacchi). Die Eiweißbilanz des Hypothyreotikers ist scheinbar positiv, d. h. man kann durch

Eiweißzulagen relativ leicht eine Eiweißretention erzielen. Nach den Untersuchungen von Boothby und Mitarbeitern liegt aber kein echter Eiweißansatz vor sondern wahrscheinlich nur eine Speicherung in der extrazellulären Flüssigkeit in der die Konzentration 2% betragen kann. Offenbar handelt es sich um ein funktionell inaktives Eiweiß. Verabfolgt man Schilddrüsenhormon so kommt es während des initialen Gewichtsabfalles zusammen mit der Wasser- und Natriumausscheidung zu einer lebhaften Ausschwemmung von Stickstoff die durch Testosteron bis zu einem gewissen Grade aufzuhalten ist (Crispelle *s*). Die Tatsache daß der Kaliumverlust nur gering ist spricht dafür daß es sich in erster Linie um Stoffe des extrazellulären Raumes handelt. Der Reststickstoff liegt für gewöhnlich in normalen Grenzen. Nach Zufuhr von Schilddrüsensubstanz kann es aber zu einem so lebhaften Eiweißzerfall kommen daß der Rest N beträchtlich ansteigt. So beobachtete Marx eine Erhöhung auf 340 mg% mit anschließender Uramie. Wahrscheinlich kommen aber solche Erhöhungen nur zustande wenn die Diurese unzureichend ist.

Die Mukoproteide die dem Unterhautgewebe seine eigentümliche Konsistenz verleihen sind im Serum bei schwerem Myxödem erhöht (Mancini, Carbery und de la Bal *e*). Doch scheinen hier noch Differenzen gegenüber elektrophoretischen Messungen zu bestehen (Mustachi, Petermann und Rall).

Die Bedeutung der Cholesterinwerte ist auf Seite 150 dargestellt. Hier soll nur darauf hingewiesen werden daß bei ihrer Beurteilung der Ernährungszustand zu berücksichtigen ist. Ist er sehr schlecht

so können die Cholesterinwerte allein in Folge der Unterernährung absinken um bei Wiederauffütterung unabhängig von der Funktion der Schilddrüse wieder anzusteigen.

Der Jodumsatz bei der Hypothyreose. Hinweise zum Jodstoffwechsel finden sich auf S. 140 ff. Die Radiojodaufnahme der Schilddrüse ist bei der Hypothyreose stets herabgesetzt. Das gleiche gilt für die Hormonphäre. Die Werte für die PBI¹³¹ nach 48 Stunden liegen im Mittel bei 0,02% der Dosis/Liter und gehen nie über 0,08% hinaus. Mitunter liegen sich nach 48 Stunden überhaupt keine Impulse im Blut nachweisen. Auf die vielfachen Störungen im intrathyreoidalen Jodumsatz die man bei Vorliegen einer Jodfehlverwertung vorfindet und die auch zu einer Hypothyreose führen wurde bereits auf S. 233 hingewiesen. Für die Beurteilung

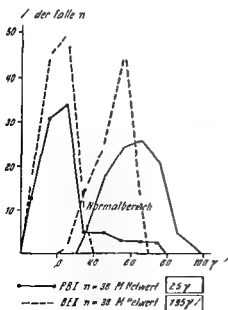


Abb. 23

Der Hormonjodgehalt des Blutes bei Hypothyreose (nach Klein, E. Hab, Arb. Düsseldorf 1957)

ihres Schweregrades ist die Bestimmung des an Eiweiß gebundenen Jods im Blut von größter Bedeutung, da es die Hormonkonzentration im Blut darstellt, die dem peripheren Gewebe zur Verfügung steht. Immerhin gibt es auch Hypothyreosen, bei denen man einen normalen Gehalt des Blutes an Eiweiß gebundenem Jod findet (s. Abb. 23). 14% aller Fälle haben einen Wert von über 4 Gamma prozent. Bestimmt man aber das BFI, das sogenannte Hormonjod im engeren Sinne, das den

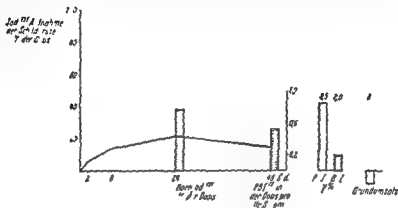


Abb. 4

Frau Auguste K. 60 Jahre (Nr. 51/001). Es handelt sich um eine mit Diabetes kombinierte primäre Hypothyreose, bei der es durch Verabfolgung von TSH zu keiner Besserung der klinischen Erscheinungen kam. Niedrige Jodaufnahme im Radiojodtest maximal 2% der verabfolgten Dosis. Der Jodstoffwechsel war jedoch in der Hormonphase gesteigert (nach 48 Stunden 0,51 I.B.J.¹⁰⁰ der Dosis pro Liter Serum). Demgegenüber erniedrigte Werte des BFI: zur gleichen Zeit nämlich 0,01% der Dosis/Liter Serum. Auch im chemisch bestimmten an Jod gebundenen Eiweiß ergab sich eine große Differenz zwischen dem PBI (80) und dem BFI (20 Gamma). Die BFI-Werte stellen die eigentliche Konzentration der wirksamen Schilddrüsenhormone im Blut dar, während der Rest des im PBI festbestimmten Jods zu Lasten von stoffwechselinaktiven organischen Jodverbindungen geht und so der Ausdruck einer Jodfehlverwertung der Schilddrüse ist.

eigentlichen Schilddrüsenhormonen entspricht, so findet man fast immer erniedrigte Werte. Ist in solchen Fällen von klinisch einwandfreier Hypothyreose das PBI normal, das BFI dagegen erniedrigt, so handelt es sich meistens um Zustände von Jodfehlverwertung, bei denen abnorme jodhaltige Produkte von der Schilddrüse geliefert werden, die zwar in der IBI eingehen, aber nicht stoffwechselaktiv sind und deshalb auch nicht zum Hormonjod im engeren Sinne gehören. Als Beispiel sei eine Beobachtung in Abb. 24 angeführt.

Auch nach Zufuhr von Jod in organischer oder anorganischer Form kann es zu einer Vermehrung des PBI kommen, ohne daß das BFI dabei aber ansteigt. Aus diesem Grunde ist die Untersuchung des BFI-Spiegel im Blut für die Diagnose der Hypothyreose besonders wichtig.

Bei der Untersuchung des Kreislaufs des Hypothyreotikers ergeben sich eine Reihe von Besonderheiten, die im Hinblick auf die Therapie von Bedeutung sind und von H. Zull als erstem im Jahre 1918 erkannt und beschrieben wurden.

Da für den Kreislauf die Erfordernisse des Gewebstoffwechsels maßgebend sind, ist sein Gesamtniveau gedrückt so daß Bedarf und Angebot im Gleichgewicht sind. Dementsprechend sind die zirkulierende Blutmenge und die Strömungsgeschwindigkeit erniedrigt, desgleichen der venöse Rückfluß und damit das Blutangebot an das Herz, das ein vermindertes Minutenvolumen liefert (*Bansi*). Obwohl fast immer eine Bradykardie vorliegt, ist auch das Schlagvolumen herabgesetzt. Die Durchblutung der Haut, die beim Hypothyreotiker meist kühl ist, ist besonders erniedrigt. Ein erhöhter Sauerstoffbedarf des Gewebes kann durch Ansteigen der arteriovenösen Differenz gedeckt werden. Der Venendruck ist im allgemeinen normal, ist er erhöht, so hat dies besondere Gründe.

Man sollte annehmen, daß der Blutdruck bei der Hypothyreose stets erniedrigt oder normal sei. Dies ist auch wohl im allgemeinen der Fall. Immerhin gibt es auch Erhöhungen. So sind in einer Serie von 48 Fällen bei *Means* 16 Fälle mit einem systolischen Druck zwischen 160 und 195 mm Hg zu finden. Auffällig ist, daß von diesen 11 mit einer Erniedrigung und nur 3 mit einer Erhöhung des systolischen Druckes auf die Schilddrüsenbehandlung reagierten. Nur bei einem Patienten mit normalem Druck entwickelte sich eine Hypertension nach der Behandlung. *Thompson* und Mitarbeiter haben aber demgegenüber festgestellt, daß die Hypertension bei gut eingestellten Hypothyreotikern häufiger vorkommt als im Durchschnitt der Bevölkerung.

Die Veränderungen im Herzen sind charakteristisch, daß man geradezu von einem Myxodemherzen spricht. Es ist in der Mehrzahl der Fälle in allen Durchmessern vergrößert, schlaff, meist quer liegend. Die Erweiterung betrifft die Herzhohlen etwa gleichmäßig. Eine Hypertrophie liegt nicht vor, anscheinend aber eine Art Pseudohypertrophie mit vermehrter Flüssigkeitsdurchtränkung aller Fasern. Ein interstitielles Ödem und öfter auftretende kleine Perikardergüsse tragen mit zur Verbreiterung der Herzsilhouette bei.

Charakteristisch für das Myxodemherz ist im Elektrokardiogramm die Kombination von Bradykardie und Niederspannung in allen Ableitungen, wobei die Niederspannung in der Quellung der Herzmuskelfaser nicht etwa in der gestörten Leitfähigkeit der Haut ihre Ursache hat. Häufige Veränderungen sind ferner ein verbreitetes QRS, ein erniedrigtes oder auch negatives T sowie eine Verlängerung der Überleitungszeit (Abb. 25).

Schon oft ist die Frage diskutiert worden, ob sich bei der unkomplizierten Hypothyreose eine echte Herzinsuffizienz entwickelt oder nicht. Die Verbreiterung des Herzens, die Veränderungen im Elektrokardiogramm, die Ergüsse in den Körperhöhlen und das Ödem können zu dieser Auffassung verleiten. Natürlich kommen Kombinationen mit echter Herzinsuffizienz vor, zumal wenn eine Hypertension oder die nicht seltene Koronarsklerose vorliegen. Für gewöhnlich sind aber die erwähnten Veränderungen von hypothyreotischer Natur. Dafür spricht, daß die Ergüsse und Ödeme eweißhaltig, also nicht Stauungsstransudate sind und daß zirkulierende Blutmenge und Venendruck tief liegen. Schließlich spricht auch in diesem Sinne, daß man mit Strophanthin und Digitalis wenig oder nichts erreicht, daß sich aber alle Erscheinungen unter Schilddrüsentherapie gut

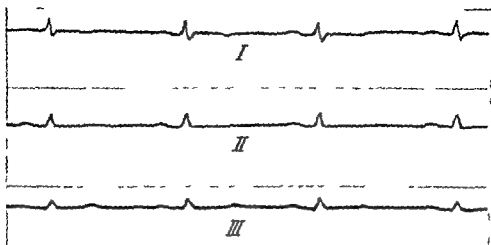


Abb. 93

Elektrokardiogramm II: primärem Myokardinfarkt (es handelt sich um die gleiche Patientin wie in Abb. 92 S. 278)

zurückbilden. Man kann sogar sagen, daß Digitalispräparate ähnlich wie Morphin schlecht vertragen werden (Gesellt sich zur Hypothyreose eine echte Herzinsuffizienz meist wohl auf dem Boden einer Koronarsklerose, so ist diese am ehesten am Ansteigen des Venendrucks, der in solchen Fällen stets gemessen werden soll, zu erkennen).

Die Schilddrüseninsuffizienz scheint die Ausbildung einer allgemeinen Gefäßsklerose zu begünstigen (Die Hypercholesterinämie ist ein beider gemeinsames Begleitsymptom¹⁾). Deshalb ist eine Koronarsklerose öfter zu beobachten. Auch stenokardische Beschwerden kommen vor. Das häufigste Ereignis ist aber, daß diese Beschwerden vor der Behandlung gering sind oder fehlen und sich erst im Laufe der Hormonbehandlung verstärken oder überhaupt einstellen.

Die Erklärung ist darin zu suchen, daß die an sich herabgesetzte Koronar durchblutung, dem geringen Sauerstoffbedarf des hypothyreoten Gewebes genügt, nicht über dem erhöhten Bedarf bei einer zehrenden Behandlung. Aus diesem Grunde ist während der Einstellungszeit besonders auf das Auftreten von Stenokardien zu achten. Die Therapie ist in die ein Falle auszusetzen. Nach einer Woche Pause beginnt man von neuem mit niedrigerer Dosis. Eine volle Kompensation der Hypothyreose darf zunächst nicht angestrebt werden, ganz besonders ist über eine Überdosierung mit positiven Werten des Grundumsatzes zu vermeiden. Man wird sich im Gegenteil mit einer Einstellung auf relativ niedrige Werte (Means schlägt sogar — 20% vor) begnügen, jedenfalls in einem Bereich bleiben, in dem schwere hypothyreote Zeichen verschwinden, pektanginöse Beschwerden aber noch nicht auftreten.

Die Vorkommnisse haben ihre sozusagen experimentelle Bestätigung in den Bemühungen amerikanischer Autoren gefunden, die Angina pectoris und die

Herzinsuffizienz durch Thyreoidektomie und später durch Radiojodzerstörung der Schilddrüse zu heilen. Diese Versuche, die von *Blumgart* im Jahre 1933 erstmals durchgeführt wurden, in Europa aber wenig Anlang gefunden haben, brachten tatsächlich in einer beschränkten Zahl von Fällen Erfolge (*Jagic* und *Zimmermann-Meininger*). Auch hier zeigte sich, daß die Beschwerden bei Einsetzen der Substitution zurückkehren und daß es schwer ist, den therapeutischen Mittelweg zwischen Hypothyreose und Angina pectoris zu finden.

Bei unvorsichtiger Dosierung kann es auch einmal zu generalisierten epileptischen Anfällen als Ausdruck einer relativen Hypoxämie des Gehirns kommen, besonders wenn das Myxödem schon lange bestanden hat (s. S. 276 Abb. 32).

3 Die hypophysarbedingte Hypothyreose

Diese Form der Hypothyreose auf die *Means* als erster nachdrücklich hingewiesen hat, kommt dadurch zustande, daß die stimulierende Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf die Schilddrüsenfunktion fehlt. Wie bereits erwähnt (S. 70), fordert das Thyreotropin des Vorderlappens die Schilddrüsenaktivität. In einem proteolytisch-enzymatischen Prozeß werden die Schilddrüsenhormone aus dem Thyreoglobulin der Speicherform in der Schilddrüse unter Ansteigen des eiweißgebundenen Jods ins Blut abgegeben. Das Kolloid der Schilddrüse schwindet. Die Epithelien zeigen histologisch einen erhöhten Grad der Aktivität. Der Jodzug und die Speicherungsfähigkeit der Drüse für Jod nehmen (vielleicht erst sekundär durch die vermehrte Hormonabgabe) zu. Fällt die anregende Wirkung des Thyreotropins aus, so ist die Wirkung auf den Gesamtorganismus eine ähnliche wie bei der primären Unterfunktion der Schilddrüse. Trotzdem ist die Unterscheidung wegen der sich ergebenden therapeutischen Konsequenzen von klinischer Bedeutung. Im allgemeinen kann man die sekundäre von der primären Hypothyreose schon nach dem äußeren Aspekt unterscheiden. Manchmal aber ergeben sich beträchtliche diagnostische Schwierigkeiten.

Das wesentliche rein klinische Unterscheidungsmerkmal ist darin zu erblicken, daß bei einer Läsion des Hypophysenvorderlappens nicht nur die thyreotrope sondern auch andere glandotrope Funktionen des Vorderlappens ausfallen, so daß neben der herabgesetzten Tätigkeit der Schilddrüse noch andere Funktionsausfälle der von der Hypophyse gesteuerten Drüsen nachzuweisen sind, also etwa eine Störung der Keimdrüsen oder eine hyporierte oder manifeste Nebennierenrindeninsuffizienz. Auf der anderen Seite beobachtet man Krankheitsbilder, bei denen die Hypothyreose das Bild völlig beherrscht und alle anderen Störungen in den Hintergrund treten.

Auf Grund zytochemischer Untersuchungen (*Crieslar* und *Purjes*) darf man annehmen, daß das thyreotrope und die gonadotropen Hormone in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet werden. Die Basophilie beruht auf dem Gehalt dieser Zellen an Glykoproteinen, das sich mit PAS (Periodische Acid-Schiff-Leagens) blau anfärbt. In den zentralen Regionen des Vorderlappens finden sich basophile Zellen, deren Farbbarkeit mit PAS dem Gehalt des Vorderlappens an thyreotropem Hormon und der Produktion dieses Hormons parallel geht. Aus diesen (polygonalen) Zellen entwickeln sich vermutlich die Thyreodektomen. Eine ganz andere Gruppe von Zellen zeigt in ihrer Farbbarkeit mit PAS eine Paralleltät

zum Gehalt und zur Produktion der gonadotropen Hormone. Aus ihnen lassen sich die Kastrationszellen ab. Die ersten thyreotropen Zellen sind zentraler gelagert und deshalb gegen Kompression (etwa durch einen Tumor) vermutlich besser geschützt als die an der Oberfläche gelegenen gonadotropen Zellen. Dies dürfte einer der Gründe dafür sein daß man bei einer Druckschädigung des Vorderlappens eine bestimmte Reihenfolge im Ausfall der Symptome sieht und zwar derart daß gewöhnlich zuerst die Sexualfunktion dann die thyreotrope

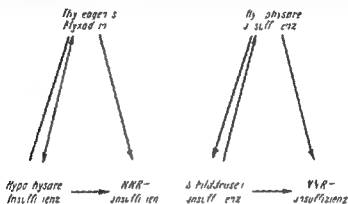


Abb. 6 Erläuterung im Text

und am Schluß erst die corticotrope Funktion ausfällt (Die Herkunft des ACTH ist noch unklar, vielleicht wird es sowohl von den basophilen wie von den acidophilen Zellen gebildet). Die räumliche Trennung der Produktionsstätten bestimmter Hormone macht es verständlich, daß bei einer partiellen Zerstörung des Vorderlappens unter Umständen mehr oder weniger isolierte Funktionsstörungen eintreten können. Dabei kann es sogar zu einer kompensatorischen Förderung der Bildung anderer endokriner Hormone kommen. Die Situation kann also manchmal recht kompliziert sein.

Dabei muß man im Auge behalten, daß die normale Funktion des Hypophysenvorderlappens an die ausreichende Versorgung mit Schilddrüsenhormon gebunden ist. In diesem Punkt unterscheidet sich das Gewebe des Hypophysenvorderlappens von keinem anderen Gewebe des Körpers. Liegt also eine primäre Störung der Schilddrüsenfunktion vor, so kann es allein dadurch zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Störung der Vorderlappentätigkeit kommen, die dann schwer von einem originalen Defekt des Vorderlappens zu unterscheiden ist und auch verschiedene Partialfunktionen des Vorderlappens betrifft. Tatsächlich wird beim thyreogenen Myxödem nicht selten ein Hypogonadismus oder eine Nebennierenrindeninsuffizienz beobachtet. Wie schwierig es ist, den primären Herd festzustellen, geht aus dem Schema von Faulstich und Philipps (Abb. 26) hervor, in dem die wechselseitigen Beeinflussungen eintreten. Bei primärer Schilddrüsenerkrankung zum anderen bei primärer Hypophyseninsuffizienz dargestellt sind. Man sieht, daß bei primärer Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens neben der Hypothyreose auch zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz kommen kann. Das gleiche kann aber auch bei primärem Myxödem sowohl durch Fehlen des Schilddrüsenhormons selbst wie auch auf dem Umweg über die Hypophyseninsuffizienz gelöst werden. Die Rindenfunktion ist also in beiden Fällen von zwei Seiten bedroht. In seltenen

Fallen kann beim primären Myxödem ein Bild entstehen das einer Addison'schen Krankheit völlig gleicht. Es kann zu ausgedehnter Pigmentation der Haut Adynamie Hypotension verminderter Steroidausscheidung und pathologischem Ausfall des Eosinophilentestes kommen. Erst der niedrige Wert des eiweißgebundenen Jods und der Erfolg einer Schilddrüsenbehandlung decken die wahre Ursache auf*. Hinzu kommt daß auch bei der primären Nebennierenrindendinsuffizienz hypothyreote Züge beobachtet werden können die durch eine Infiltration des Schilddrüsenorgans mit fibrosen Gewebe und Lymphozyten bedingt sind. Man kann damit rechnen daß man in einem Drittel aller Fälle von Addison'scher Krankheit entweder bei der klinischen Untersuchung oder im Laboratorium deutliche Anzeichen von Hypothyreose findet. Leichte hypothyreotische Erscheinungen sind fast immer vorhanden. Die Frage wo der eigentliche Ursprung liegt kann also oft sehr schwer zu beantworten sein sie muß aber geklärt werden.

Zwei prinzipielle Unterscheidungen sind zu treffen. Einmal kann es sich um eine Gesamtschädigung des Hypophysenvorderlappens handeln wobei der Ausfall der thyreotropen Funktion nur einen Teil des Krankheitsbildes darstellt. Die Symptome brauchen sich allerdings nicht alle zur gleichen Zeit zu entwickeln. Die Funktionen der einzelnen glandotropen Hormone können vielmehr nacheinander ausfallen so daß der Ausfall der thyreotropen Funktion eine Zeitlang unter Umständen das Bild beherrscht. Auf der anderen Seite kennen wir selektive Ausfälle einzelner glandotroper Funktionen die konstant auch bei langer Beobachtungszeit bestehen bleiben. In diesem Fall handelt es sich tatsächlich um ein isoliertes hypophysäres Myxödem das progredient sein kann aber sonst während des gesamten Krankheitsverlaufes seinen Charakter nicht ändert.

Als Ursache des hypophysären Myxödems kommen folgende Krankheitsbilder in Frage:

1. Das Simmonds Sheehan Syndrom
 - a) Die postpartuale Nekrose
 - b) Die Infarktbildung infolge septischer oder blinder Embolie oder Thrombose
 - c) Die Sklerose als Folge von a) und b)
2. Granulomatöse Erkrankungen der Hypophyse (Tuberkulose, Leues)
3. Tumoren und Zysten der Hypophyse und ihrer Umgebung
4. Traumatische Veränderungen der Hypophyse
5. Zustand nach Hypophysektomie
6. Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, Laforadose)
7. Kompensatorische kompetitive Ausfälle
8. Idiopathische Partialdefekte

In der Ursachentafel sind 1 und 3 die in diesem Zusammenhang wichtigsten Krankheitsbilder d. h. das Simmonds Sheehan Syndrom und die Tumoren und Zysten der Hypophyse und ihrer Umgebung.

* Allerdings kann als Regel gelten daß das hypophysäre Myxödem nicht zur Pigmentation im Gegenteil gewöhnlich zu einem ausgesprochenen Pigmentmangel besonders auch an den Mamillen führt. Pigmentierungen im Sinne einer Addison'schen Krankheit kommen im Falle einer Hypophysenstörung nur bei isoliertem Ausfall der corticotropen Funktion zustande da diese an die ungestörte Abgabe des Melanophorenhormons gebunden ist.

An das Simmonds Sheehan Syndrom ist immer dann zu denken wenn es im Anschluß an eine Geburt zu einer schweren Blutung mit Kreislaufkollaps gekommen ist und wenn danach Stillunfähigkeit und eine langdauernde Amenorrhoe auftritt. Die dadurch bewirkte partielle oder komplette Nekrose des Vorderlappens führt zu einer meist langwierigen Krankheit in der die zunehmende Indolenz der Patientin und das sogenannte Kältesyndrom (Kälteüberempfindlichkeit) im Vordergrund stehen. Letzteres ist gewöhnlich durch eine Kombination von Schilddrüsen- und Nebennierenrindeninsuffizienz bedingt. Durch die eingehenden Untersuchungen von Sheehan wissen wir daß bei diesem Krankheitsbild Untergewicht oder gar Kachexie kaum beobachtet werden. Mindestens entwickeln sie sich erst in den letzten Stadien der Erkrankung wenn es zu einer allgemeinen Herabsetzung der Lebensfunktionen gekommen ist.

Die Erkennung eines hypophysären Myxödems ist bei Vorliegen eines Adenoms der Hypophyse relativ einfach wenigstens in den fortgeschrittenen Stadien der Krankheit wenn sich die Sella ballonförmig erweitert hat und Chiasmaläsionen mit Gesichtsfeldausfällen bereits eingetreten sind. Sellaerweiterungen kommen jedoch auch als reines Hirndrucksymptom bei sellafernen Prozessen vor. Auf der anderen Seite kann das chromophobe Adenom sich in einem so frühen Zeitpunkt der Entwicklung befinden daß es zwar durch Kompression des sezernierenden Vorderlappengewebes endokrine Ausfallserscheinungen veranlaßt die Sella aber noch nicht erweitert. Der größte Teil dieser Patienten kommt erst zu einem relativ späten Zeitpunkt in die Klinik und zwar unter dem alarmierenden Eindruck der nun einsetzenden Sehstörungen. Endokrine Ausfallserscheinungen haben unter Umständen schon jahrelang bestanden (Abb. 27).

Zur Differentialdiagnose zwischen primärem und hypophysärem Myxodem ist zu sagen daß Untergewicht und Kachexie keineswegs zum Krankheitsbild des hypophysären Myxödems gehören eher besteht eine Neigung zum Fettansatz. Bei den chromophoben Adenomen besteht ein starkes Übergewicht in 27% ein leichtes Übergewicht sogar in 60% der Fälle. Hautveränderungen wie bei primärem Myxodem kommen beim hypophysären Myxodem zwar vor sind aber selten. Beim primären Myxodem ist die Haut derb, rauh, verdickt und schilfig während sie beim hypophysären Myxodem dünn, zart und oft von einer leicht gelblichen Tönung ist. Bei den chromophoben Adenomen ist eine Runzelung des Gesichtes und der Haut häufig vor allen Dingen dann wenn ein ausgesprochener Hypogonitismus besteht was beim primären Myxodem nicht in gleichem Maße der Fall ist. Die beim primären Myxodem durch Einlagerung von Mukopolysacchariden so oft entstehende teigige Schwellung der Haut ist beim hypophysären Myxodem äußerst selten. Sie kommt eigentlich nur dann zustande wenn das Myxodem auch sonst stark ausgesprochen ist etwa durch eine seit langem bestehende sekundäre Fibrose der Schilddrüse. In diesen Fällen findet sich auch eine Erhöhung des Cholesterins im Blut. Sie ist aber durchaus ungewöhnlich. Meist besteht noch eine mäßige Aktivität der Schilddrüse die vor den geschilderten Hautveränderungen und vor der Cholesterinerhöhung schützt.

Fallen kann beim primären Myxodem ein Bild entstehen das einer Addison'schen Krankheit völlig gleicht. Es kann zu ausgedehnter Pigmentation der Haut, Adynamie, Hypotension, verminderter Steroidausscheidung und pathologischem Ausfall des Eosinophilentestes kommen. Erst der niedrige Wert des eiweißgebundenen Jods und der Erfolg einer Schilddrüsenbehandlung decken die wahre Ursache auf*. Hinzu kommt daß auch bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz hypothyreote Züge beobachtet werden können, die durch eine Infiltration des Schilddrüsenorgans mit fibrosem Gewebe und Lymphozyten bedingt sind. Man kann damit rechnen, daß man in einem Drittel aller Fälle von Addison'scher Krankheit entweder bei der klinischen Untersuchung oder im Laboratorium deutliche Anzeichen von Hypothyreose findet. Leichte hypothyreotische Erscheinungen sind fast immer vorhanden. Die Frage, wo der eigentliche Ursprung liegt, kann also oft sehr schwer zu beantworten sein, sie muß aber geklärt werden.

Zwei prinzipielle Unterscheidungen sind zu treffen. Einmal kann es sich um eine Gesamtschädigung des Hypophysenvorderlappens handeln, wobei der Ausfall der thyreotropen Funktion nur einen Teil des Krankheitsbildes darstellt. Die Symptome brauchen sich allerdings nicht alle zur gleichen Zeit zu entwickeln. Die Funktionen der einzelnen glandotropen Hormone können vielmehr nacheinander ausfallen, so daß der Ausfall der thyreotropen Funktion eine Zeitlang unter Umständen das Bild beherrscht. Auf der anderen Seite kennen wir selektive Ausfälle einzelner glandotroper Funktionen, die konstant auch bei langer Beobachtungszeit bestehen bleiben. In diesem Fall handelt es sich tatsächlich um ein isoliertes hypophysäres Myxodem, das progredient sein kann, aber sonst während des gesamten Krankheitsverlaufes seinen Charakter nicht ändert.

Als Ursache des hypophysären Myxodems kommen folgende Krankheitsbilder in Frage:

- 1 Das Simmonds Sheehan Syndrom
 - a) Die postpartuale Nekrose
 - b) Die Infarzierung infolge septischer oder blander Embolie oder Thrombose
 - c) Die Sklerose als Folge von a) und b)
- 2 Granulomatöse Erkrankungen der Hypophyse (Tuberkulose, Lues)
- 3 Tumoren und Zysten der Hypophyse und ihrer Umgebung
- 4 Traumatische Veränderungen der Hypophyse
- Zustand nach Hypophysektomie
- 6 Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, Lipoidose)
- 7 Kompensatorische kompetitive Ausfälle
- 8 Idiopathische Partialdefekte

In der Ursachentafel sind 1 und 3 die in den Zusammenhang wichtigsten Krankheitsbilder, d. h. das Simmonds Sheehan Syndrom und die Tumoren und Zysten der Hypophyse und ihrer Umgebung.

* Allerdings kann als Regel gelten, daß das hypophysäre Myxodem nicht zur Pigmentation im Gegenteil gewöhnlich zu einem ausgesprochenen Pigmentmangel, besonders auch an den Mamillen, führt. Pigmentierungen im Sinne einer Addison'schen Krankheit kommen im Falle einer Hypophysenstörung nur bei isoliertem Ausfall der corticotropen Funktion zustande, da sie an die ungestörte Abgabe des Melanophorenhormons gebunden ist.



Abb 2 c

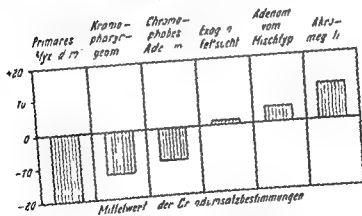


Abb 3

Mittelwerte der Grundumsatzbestimmungen bei verschiedenen endokrinen Erkrankungen (nach K. Otsu und H. Di. partielle Vorderlappen Insuffizienz 1957 1 c)

Die Gesamtschädigung des Vorderlappens äußert sich fast immer zuerst in einem Ausfall der Sexualfunktion d. h. in einer Hypo- oder Amenorrhoe und in einem Verlust von Libido und Potenz. Die Schilddrüsen- und Nebennierenrindenfunktionen fallen gewöhnlich später und oft auch nicht so komplett aus wie die Funktion der Gonaden. Der Ausfall der gonadotropen Funktion ist objektiv an einer



Abb 27 a



Abb 27 b

Abb 27 a bis c

Friedrich S. 45 Jahre (Nr 22133/55) Mit 39 Jahren erstmalig Doppelbilder und Störungen der Sexualfunktion. Müde langsam ohne Initiative schwitzt nicht mehr leichte Schwindel anfalls. Befund 169 cm 62,4 kg Leichte Anämie von 62 Hb. Fahl gelblich blaue Hautfarbe zarte trockene weiche im Gesicht leicht gerunzelte Haut Sparliche Bartbehaarung, angedeutete Achselbehaarung schwache feminine Schambehaarung RR 115/70 mm Hg Grundumsatz -6,8 Ro. ballonförmige Ausweitung der Sella Findellung der Keilbeinhohle Aufrichtung und Entkalkung der Sattellehne Retention bei der Wasserbeladung Im Radiojodtest deutliche Herabsetzung der Radiojodaufnahme bei etwa normalem PBI Wert Geamtkortikoide 50 mg/-4 Stunden Operation (Privatdozent Dr. Auhenthal neurochirurgische Abteilung) Histologisch chromophobes Hypophysenadenom Nach TSH Vermehrung der RJ Aufnahme

Der Grundumsatz ist beim hypophysären Myxodem nicht so stark und auch nicht so konstant erniedrigt wie beim primären Myxodem (Abb 28). Ebenso wenig wie mit der Grundumsatzbestimmung kann man mit der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods und mit der Radiojodaufnahme die Differenzierung zwischen primären und hypophysärem Myxodem stellen. Man kann nur generell sagen, daß die Schilddrüsenfunktion auch bei der Untersuchung mit diesen Methoden nicht so stark erniedrigt ist wie beim primären Myxodem.

derjenigen die man bei Gesunden findet. In den Grenzbezirken d. h. bei Euthyreoten mit niedriger Aufnahme und beim hypophysären Myxödem mit relativ hoher Aufnahme findet man eine deutliche Überschneidung der Ergebnisse. Aus diesem Grunde kann man aus einem positiven Ausfall des Versuches keine weit gehenden Schlüsse ziehen. Der negative Ausfall spricht aber mit großer Sicherheit für eine primäre Schilddrüsenerkrankung. In ähnlicher Weise läßt sich das Ansteigen des eiweißgebundenen Jods und des Grundumsatzes nach Thyreotropin auswerten. Auch hier kommt es bei Euthyreoten und bei sekundären Myxöden zu einem Anstieg. In manchen Fällen entsteht unter der Einwirkung des thyreotropen Hormons eine reversible Hyperplasie der Schilddrüse. Deshalb ist die Dosis so klein wie möglich zu halten.

Zusammenfassend kann man folgendes sagen. Das Mitbefallen von anderer endokriner Drüsen läßt an eine hypophysäre Genese denken. Spricht aber nicht unbedingt dafür. Verzögertes Wachstum, langsame Skelettreifung und langsame Sexualentwicklung kommen beiden Formen der Hypothyreose im jugendlichen Alter zu. Die sonstigen klinischen Zeichen sind bei der sekundären Hypothyreose insgesamt etwas weniger ausgesprochen, weil zumeist noch Restfunktionstüchtigen Vorderlappengewebes vorhanden sind, die eine gewisse Aktivität der Schilddrüse gewährleisten. Dem entspricht es, daß man mit ganz kleinen Thyroxindosen, die zur vollen Substitution nicht ausreichen, wesentliche klinische Symptome des primären Schilddrüsennyxödems zum Verschwinden bringen kann. Da noch andere gl. indotrope Funktionen des Hypophysenvorderlappens ausgefallen sind, scheint der Bedarf der Körperzellen an Schilddrüsenhormon insgesamt etwas geringer zu sein. Ein Grund mehr dafür, daß die in Wirklichkeit bestehende Hypothyreose nicht so sehr ins Gewicht fällt*. Das eiweißgebundene Jod liegt

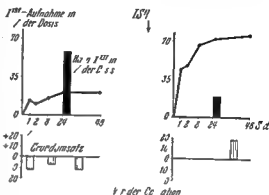


Abb. 29

TSH Test bei chromophobem Hypophysenadenom

Tonnies, Müller, Oswald und Brilmayer wiesen auf eine andere interessante Tatsache hin. Bei Ausfall der Hypophyse kann die Rachenschilddrüse, die als entwicklungs geschichtliches Rudiment vorkommt, vikarierend einspringen und sich in eine funktionstüchtige Drüse verwandeln.

verminderten Ausscheidung von Gonadotropin der Ausfall der Nebennierenrinde an einer verminderten Ausscheidung der 17 Ketosteroide und der Gesamtkortikoide im Urin zu erkennen. Auch einen pathologischen Ausfall des Eosinophilentestes kann man für eine hypophysäre Genese der Hypothyreose heranziehen. Dabei ist sehr charakteristisch, daß die Eosinophilen nach Verabfolgung von Depot ACTH infolge Inaktivitätsatrophie der Nebennierenrinde erst in den zweiten 24 Stunden abfallen, jedenfalls nicht sofort wie beim intakten Hypophysen-nebennierenrindensystem. Infolge eines Myxödems des Nebennierenrindengewebes erfolgt manchmal überhaupt keine Reaktion auf ACTH. Erst nach Verabfolgung von Schilddrüsenhormon über einige Tage stellt sich eine normale Reaktion ein.

Außer den Hypophysenadenomen können auch suprasellar sich entwickelnde Tumoren, besonders die Kraniopharyngeome, ähnliche endokrine Ausfallerscheinungen machen. An ein Kraniopharyngeom muß man besonders bei einer Entwicklung im jugendlichen Alter mit entsprechender Wachstumsstörung denken. Doch kommt die Reifungsverzögerung des Skeletts in gleicher Weise der primär jugendlichen Hypothyreose zu.

Während man beim primären Myxodem keine wesentlichen Abweichungen im Kohlenhydratstoffwechsel findet, ist das hypophysäre Myxodem durch Neigung zu niedrigem Nuchternblutzucker Spiegel ausgezeichnet, vor allem aber durch einen Blutzuckerabfall auf hypoglykämische Werte bei Insulinbelastung nach Radoslawski. Den Störungen im Wasserhaushalt kommt keine differentialdiagnostische Bedeutung zu. In beiden Fällen besteht Neigung zu Wasserretention mit verzögerter Ausscheidung nach Wasserbelastung. Anders ist es mit der Anämie. Während man bei der primären Schilddrüsenerkrankung in zwei Drittel der Fälle echte Anämien vom hypochromen oder normochromen Typ sieht, ist dies bei den sekundären Formen eine Ausnahme. Hier findet man zwar eine Pseudoanämie mit dem erwähnten gelblich blassen Aussehen der Haut. Eine eigentliche Anämie liegt aber nicht vor.

Als wichtigstes Hilfsmittel für die Differentialdiagnose dieser Zustände hat sich der Thyreotropinversuch in Verbindung mit der Radiojodmethode der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods oder des Grundumsatzes herausgestellt. Man geht so vor, daß man 50 Mikrocurie ^{131}I verabreicht und nach 24 Stunden die Aufnahme des Jods in der Schilddrüse feststellt. Zwei Wochen später gibt man drei Tage täglich 40 bis 50 E Thyreotropin intramuskulär und wiederholt den Radiojodversuch. Die prozentuale Differenz zwischen beiden Bestimmungen ist maßgebend. Das Thyreotropin ist nur wirksam, wenn die Schilddrüse intakt (s. S. 144) oder jedenfalls nicht primär erkrankt ist. Deshalb bleiben die Werte beim thyreogenen Myxodem und beim Kretinismus sowie beim Myxodem nach Schilddrüsenresektion praktisch unverändert. Dagegen kommt es in allen Fällen von sekundärer Hypothyreose zu erheblichen Steigerungen der Jodaufnahme, meist um mehr als 30%. Auch die Schilddrüsenjodeclearance und die Konversionsquote steigen in ähnlicher Weise an. Der Effekt ist stets reproduzierbar und in starkem Maße von der Ausgangslage abhängig (Abb. 29). Diese Steigerung unterscheidet sich kaum von

Umgekehrt ist ein Psychoserer mit Antriebslosigkeit und Gefühlsarmut gelegentlich eine Verwechslung mit einem Myxödem zu, zumal auch hier der Grundumsatz erniedrigt sein kann. Die geschilderten Veränderungen an der Haut, der Zunge, dem Herzen einschließlich Elektrokardiogramm sowie die Bestimmung des Cholesterins, des eiweißgebundenen Jods und der Radiojodaufnahme müssen die Situation klären. Ausnahmeweise können die psychischen Veränderungen beim Myxödem bis zu psychotischen Bildern führen, die sich dann auf Schilddrüsenbehandlung beruhen oder gar verschwinden.

5 Die Behandlung der Hypothyreose

Die Behandlung des voll ausgebildeten Myxödems läßt die schönsten Erfolge erreichen, die man in der inneren Medizin überhaupt kennt; man kann sie in ihrer Erfolgsicherheit der Behandlung der perniziösen Anämie an die Seite stellen. Der Grund dafür ist darin zu suchen, daß es sich um eine echte Substitution handelt, durch die wir im günstigsten Fall alle Krankheitserscheinungen beseitigen und die Lebenserwartung des Kranken der eines Gesunden angleichen können. Hinzu kommt, daß diese Behandlung denkbar einfach ist und nur selten auf technische Schwierigkeiten stößt. Dies alles ist um so wichtiger, als wir eine Prophylaxe der primären Hypothyreose nicht kennen, wenn wir von der Jodprophylaxe des hypothyreoten Kretinismus absehen.

Das Ziel der Behandlung wird immer sein, die krankhaften Erscheinungen möglichst völlig zu beseitigen und zwar mit einem Minimum von Schilddrüsenhormon. Dies ist wichtig, weil Überdosierungen einerseits zu thyreotoxischen Zeichen, andererseits aber auch zu relativen Hypoxien mit Stenokardien und zerebralen Anfällen führen können, die nicht nur dem Kranken schaden, sondern ihn auch von der weiteren Behandlung, die er ja sein Leben lang durchführen muß, abhalten. Zuerst ist ein vorsichtiger Ausgleich anzustreben, sodann ist die Erhaltungsdosis festzusetzen. Auf der anderen Seite muß aber auch betont werden, daß eine suboptimale Dosierung nicht erwünscht ist. Dabei bleiben unter Umständen leichte psychische Veränderungen zurück, die dem Patienten selbst die kritische Beurteilung seines Zustandes erschweren. Daher die Bedeutung der Laboratoriumskontrolle, besonders der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods.

Die Auswirkung der Behandlung tritt fast immer prompt und augenfällig ein. Für die Angehörigen ist sie oft überraschender als für den Kranken selbst, der in einer Leithalle nicht alle Krankheitszeichen in ihrer vollen Bedeutung erlebt. Im Laufe von 1 bis 2 Wochen heben sich die darniederliegenden Lebensfunktionen. Die allgemeine Schwäche und Verlinnung weicht, das Interesse an der Umgebung erwacht, Pulsfrequenz und Temperatur steigen an. Die Sprache wird lebhafter. Sehr auffällig ist die Ausschwellung der Ödeme, vor allem der Lidödeme. Die Geducktheit des Gesichts schwindet, so daß der Gesichtsausdruck ein völlig anderer wird. Man kann auch bei Ödembildungen aus anderen Ursachen mit Schilddrüsenhormon manchmal gute Diuresen erzielen, niemals sind sie aber so stark wie in der ersten Woche der Behandlung eines Myxödems, das zu Wasserretention geführt hatte. Dabei kommt es auch zu einer auffälligen

beim sekundären Myxodem etwas höher. Auch sind Lethargie und Kalteempfindlichkeit nicht so ausgesprochen. Die Veränderungen der Haut sind charakteristisch. Entscheidend ist die Reaktion auf Thyreotropin.

4 Die Differentialdiagnose der Hypothyreose

Zieht man die voll ausgebildeten Formen der primären Hypothyreose in Betracht, so ist die Krankheit kaum zu übersehen und meist schon nach dem äußeren Aspekt zu erkennen (Grundumsatzbestimmung und Laboratoriumsuntersuchungen bestätigen hier nur die Diagnose). Die Differentialdiagnose des hypophysären Myxedems wurde bereits ausführlich besprochen. Schwierigkeiten bereiten die inkompletten Krankheitsbilder, bei denen die Patienten nur über mangelnde Initiative, Arbeitsunlust, Apathie, leichte allgemeine Schwäche, vielleicht auch über Kalteempfindlichkeit, Verstopfung und Haarverlust klagen. Hier muß die Bestimmung des Grundumsatzes und des Serumcholesterins Klarung bringen. Entscheidend kann die Feststellung des eiweißgebundenen Jods und der Jodaufnahme in der Schilddrüse mittels der Isotopenmethode sein. Stehen diese Methoden aber nicht zur Verfügung, so bleibt stets der therapeutische Versuch mit kleinen Dosen getrockneter Schilddrüse und — zur völligen Klärstellung der Situation — der nachfolgende Entziehungsversuch. Die Substitution bringt hier schnelle und eindeutige Besserung der Entzug des Wiederauftreten der alten Symptome.

Große Schwierigkeiten bereitet die Abgrenzung von Stoffwechselerniedrigungen extrathyreoidaler Herkunft. Sie sind aber einem besonderen Abschnitt vorbehalten (S. 240).

Eine gewisse oberflächliche Ähnlichkeit mit einem Myxodem hat der nephrotische Symptomenkomplex (Ipidonephrose, Pseudonephrose im Verlauf einer chronischen Nephritis). Die ähnliche Anordnung der Ödeme, die Blässe der Haut, der manchmal erniedrigte Grundumsatz, die erhöhten Cholesterinwerte können zunächst zu Verwechslungen führen. Die Schwierigkeiten können ernsthafte Formen annehmen, wenn man feststellt, daß außer dem Grundumsatz auch die Werte für das eiweißgebundene Jod niedrig sind, während der Jodgehalt der Schilddrüse im Radiojodtest allerdings normal ist (s. S. 242). Indessen vermißt man beim Myxodem neben der Einschränkung der Nierenfunktion die Ausscheidung krankhafter Elemente im Urin, die stark beschleunigte Blutsenkung, Geschwindigkeit den herabgesetzten Serumweißspiegel mit besonderer Erniedrigung der Albumine und Erhöhung der Alpha- und Betaglobulinfraktion, das verkürzte Weltmannkoagulationsband, die massive Eiweißausscheidung. Die Verabfolgung von Thyreoidin führt zwar auch beim nephrotischen Symptomenkomplex zu einer Diurese und zu einer Verminderung der Ödeme. Der Effekt kann aber nicht mit dem Wasserverlust beim Myxodem verglichen werden.

Auch bei Vorliegen einer perniziösen Anämie kann man manchmal an ein Myxodem denken. Blässe, leichte Cedunsenheit des Gesichtes und beiden Krankheiten gemein. Aber schon das psychische Verhalten des Kranken ist ein ganz anderes. Die Blutuntersuchung entscheidet die Diagnose.

scheiden. Dabei ist 1 mg Thyroxin intravenös injiziert in seiner Wirkung gleichwertig mit 0,29 g getrockneter Schilddrüse. Nach neueren Untersuchungen ist das Natrium I Thyroxin auch oral bei Myxödem und Kretinismus voll wirksam und zwar beträgt die höchste Dosis bei totaler Schilddrüsenresektion 4 mg pro Tag. Es wird zu $\frac{2}{3}$ resorbiert (Salter und Hovenblum, Starr und Liebhold, Schueck).

Abb. 30. Beziehung zwischen Grundumsatz, klinischen Symptomen und Dosierung von getrockneter Schilddrüse beim Myxödem. Die von links nach rechts abfallende Kurve gibt die Grundumsatzwerte an, die gemessen werden, wenn das Hormon bei einem voll substituierten Myxödem entzogen oder die Schilddrüse bei einem normal exstirpiert wird. Die Kurve a gibt die Häufigkeit der Grundumsatzwerte für normale, die Kurve b für myxödematöse Personen an. (Means und Lerman, Arch. Int. Med. 55: 1 (1935).)

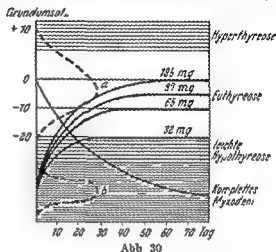


Abb. 30

Bei der Dosierung des Schilddrüsenhormons bei der Hypothyreose geht man vom Bedarf und der Eigenproduktion des menschlichen Organismus aus. Die besten Rückschlüsse kann man aus Erfahrungen an schilddrüsenlosen Menschen ziehen. Hier liegen eine Reihe von Beobachtungen über die Erhaltungsdosis vor. Plummer nahm ursprünglich an, daß der tägliche Thyroxinbedarf des Erwachsenen zwischen 0,5 und 1,0 mg liege, was einer Thyroxinjodmenge von 0,3 bis 0,6 mg entspricht. Später bezeichneten Plummer und Boothby eine Menge von 0,3 bis 0,6 mg (mit einer Jodmenge von 0,2 bis 0,4 mg) als zutreffend. Auf Grund seiner ausgedehnten Erfahrungen hält Means im Durchschnitt eine Menge von 0,1 g getrockneter Schilddrüse für ausreichend, um bei einem maximal ausgeprägten Myxödem die klinischen Erscheinungen zu kompensieren. Dies würde einer Jodmenge von 0,2 mg entsprechen, kommt also den von Plummer und Boothby angegebenen Werten nahe. Aufschlußreich sind auch die Erfahrungen nach kompletter Schilddrüsenresektion wegen maligner Struma, Angina pectoris oder Herzinsuffizienz. Hier ergaben sich Dosen von 0,35 mg Thyroxin (= etwa 0,1 g getrockneter Schilddrüsensubstanz), um die klinischen Krankheitszeichen einigermaßen hintenzuhalten. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß es sich um Minimalwerte handelt, denn das Ziel der Behandlung ist es ja, eine Hypothyreose mäßigen Grades bestehen zu lassen. Lehrreich sind auch die Erfahrungen von Means an 50 Fällen von Myxödem hinsichtlich der Einwirkung auf den Grundumsatz. Mit einer täglichen Menge von 30 mg getrockneter Schilddrüse (USP) wurde der Grundumsatz auf ein Niveau von -20% gehoben, mit 60 mg auf -10%, mit 100 mg auf -5%. Verabfolgte er täglich 200 mg, so war der Grundumsatz ausgeglichen. Diese Beobachtungen sind in der Abb. 30 zusammen-

Verkleinerung des vorher dilatierten Herzens ohne daß Digitalis angewendet wird. Gleichzeitig steigt auch die Wassergabe durch die Haut an sowohl durch Perspiratio insensibilis wie durch Schweißbildung. Die Haut verliert ihre Trockenheit und Blässe und wird feuchter und wärmer. Das Schwinden der übergroßen Empfindlichkeit gegenüber Kalteinwirkung wird als besonders wohltuend empfunden und oft als erste subjektive Besserung angegeben. Nachdem in den ersten 8 bis 10 Tagen das Gewicht durch Wassererlust abnahm kommt es danach unter Besserung des Appetits zu einem realen Substanzansatz mit langsamem Ansteigen des Körpergewichtes. Es stellen sich wieder normale Stuhlentleerungen ein während jahrelang Verstopfung bestanden hat. Durchfälle sind als erste Zeichen einer Überdosierung zu werten. Etwas langsamer bilden sich die Hautveränderungen zurück. Hier kann es Wochen selbst Monate dauern bis die rauhe trockene Haut des Hypothyreotikers einer weichen und zarten Haut Platz macht. Manchmal geht der Wechsel unter Abschilferung und Schuppung vor sich. Auch das Haarkleid (Kopf, Bart, Axillär und Genitalbehaarung, Augenbrauen) regeneriert sich zögernder. Nach einigen Wochen aber wird es dichter und feiner. Ebenso gleicht sich die Anämie gewöhnlich erst im Laufe einiger Monate an. Schlechter steht es mit dem Erfolg der Behandlung wenn es zu echten geistigen Defekten besonders in der Kindheit gekommen ist. Die Funktionen des zentralen Nervensystems regenerieren nur in bescheidenem Umfang. Die Erfolge sind um so besser je eher die Behandlung einsetzt. Dagegen werden Wachstum und Knochenreifung bei Kindern vorzüglich wenn auch langsam beeinflusst. Besonders im Beginn der Behandlung. Längenwachstum um 5 bis 8 cm in einem halben Jahr sind keine Seltenheit. Meist entspricht in einigen Jahren das Knochenalter dem aktuellen Alter des Kindes. Vorzeitige Reifungen kommen vor sie müssen an Überdosierung denken lassen.

Bei der Therapie mit Schilddrüsenhormon muß man zwei Umstände berücksichtigen. Einmal die Latenz der Wirkung. Intravenös verabfolgtes Thyroxin entfaltet seine Wirkung erst nach Ablauf von 18 Stunden während man bei oraler Verabfolgung von Schilddrüsensubstanz erst nach 24 bis 48 Stunden die erste Wirkung beobachtet. Zweitens kommt es was mit der Latenz in Zusammenhang steht zu einer Kumulation. Der letzte Punkt ist bei der Wahl der Erhaltungsdosis zu berücksichtigen (Über schnelleren Wirkungseintritt bei Verwendung von Trijodthyronin s. S. 77).

Da das Thyroxin in Gewichtseinheiten dosiert wird scheint seine Verabfolgung zunächst den Vorzug größerer Genauigkeit zu haben. Dem steht aber gegenüber daß es schwerer wasserlöslich ist und deshalb im Magen-Darm-Kanal ungleichmäßig resorbiert wird. Um die im Körper zur Wirkung kommende Menge genau zu kennen mußte man es intravenös injizieren was auch jetzt noch vielfach geschieht. Da es aber mindestens zu Beginn der Behandlung erwünscht ist die Tagesdosis auf zwei bis drei Einzeldosen zu verteilen ist diese Art der Therapie nur schwer durchzuführen. Auf der anderen Seite ist die getrocknete Schilddrüse oral vorzüglich wirksam, gut verträglich und zudem billiger. Sie ist bequem auf mehrere Einzelgaben zu verteilen so daß alles für diese Form der Therapie spricht. Die Frage ist somit zugunsten der getrockneten Schilddrüse zu ent-

in gemäßigter Zone leben Klima und Höhenlage scheinen beim Menschen keinen erkennbaren Einfluß auszuüben

Man kann angesichts der kumulativen Wirkung auch intermittierend behandeln Marx empfiehlt bei Frauen je eine Woche nach der Menstruation taglich 0,2 g zu verabfolgen Da es sich aber um eine Behandlung handelt die in den meisten Fällen für den Rest des Lebens durchgeführt werden muß und andererseits bei langdauernder intermittierender Behandlung bekanntlich Ungenauigkeiten aufzutreten pflegen ist es besser die Kranken zu einer fortlaufenden Behandlung anzuhalten

Die Wirkung des Schilddrüsenhormons ist intensiver und die Verabreichung rationaler wenn man die Tagesmenge auf mehrere Einzeldosen verteilt In dieser Weise verfährt man während der Einstellungszeit Die Erhaltungsdosis verabfolgt man in einer Gabe am besten morgens da es bei abendlicher Verabreichung doch manchmal zu Schlafstörungen in der folgenden Nacht kommt Auf Standardisierung und Deklaration des verwendeten Schilddrüsenpräparates ist zu achten Nur genau eingestellte Präparate sollten gegeben werden Desgleichen ist ein Wechsel des Präparates der zu Ungenauigkeiten in der Dosierung und gegebenenfalls zu einem Abgleiten in einen erneuten hypothyreoten Zustand führt zu vermeiden

Bei der Behandlung von Kindern ist größere Vorsicht geboten Am besten richtet man sich nach der Körperoberfläche die man nach einem Nomogramm berechnet und verabfolgt als Erhaltungsdosis nach Talbot ungefähr 60 bis 80 mg getrockneter Schilddrüse pro qm unabhängig von Alter und Größe Eine plötzliche Hebung des Stoffwechselsverlauft ist zu vermeiden da es bei Kindern besonders leicht zu übermäßiger Entwässerung Durchfällen und auch zu Erregungszuständen mit Krämpfen kommt Deshalb ist mit einem Viertel der Erhaltungsdosis zu beginnen Nach zwei Wochen steigt man auf die Hälfte nach zwei weiteren Wochen auf Dreiviertel der Volldosis an so daß man nach Ablauf von sechs Wochen die endgültige errechnete Erhaltungsdosis erreicht die aber auch dann noch den individuellen Bedürfnissen angepaßt werden muß Die Erfolge bei der Behandlung des kindlichen Myxödems sind nicht weniger eindrucksvoll als bei Erwachsenen Hinsichtlich vorhandener Intelligenzdefekte muß man die Prognose jedoch vorsichtig stellen besonders wenn das Myxodem früh aufgetreten ist oder wenn es sich um eine angeborene Athyreose handelt Hier wird nur eine beschränkte Besserung zu erwarten sein Die Wachstumsbeschleunigung setzt zunächst sehr schnell ein Bei idealer Substitution wächst das Kind in den ersten sechs Monaten schneller als ein gesundes Kind Innerhalb von zwei Jahren wird dann die normale Wachstumsrate erreicht Die Wachstumsbeschleunigung ist um so größer je niedriger das Lebensalter ist in dem die Therapie einsetzt (Abb 31) Durch die Erhöhung der Dosis kann man aber weder eine weitere Beschleunigung des Wachstums noch ein Hinzuwachsen über das normale Niveau erreichen Von einer zusätzlichen Gabe von Wachstumshormon das in Deutschland bislang schwer erhältlich ist und im 10 bis 16 Lebensjahr verabfolgt werden soll wurden gute Erfolge berichtet Vom 16 Lebensjahr ab können beim männlichen Geschlecht auch Androgene gegeben werden

gestellt. Nun ist zwar ein kompletter klinischer Ausgleich erwünscht, der Grundumsatz braucht aber dazu nicht bis zum völlig normalen Niveau gehoben zu werden. Keinesfalls soll er in die thyreotoxische Zone eintreten. Dazu bedarf es höherer Dosen. *Oldsmith* und *Stanbury* untersuchten 11 Patienten mit Myxodem (4 Fälle von spontanem und 7 Fälle von postoperativem Myxodem). 8 von ihnen brauchten 0,5 g Schilddrüsensubstanz täglich, um bis an die Grenze der Toxizität zu gelangen. Dabei stieg der Grundumsatz auf +19% an. Die übrigen 3 Fälle kamen mit 0,3 g ins Gleichgewicht, ohne Anzeichen von Überdosierung aufzuweisen. Versucht man bei euthyreoten Menschen den Grundumsatz zu heben, so braucht man gleichfalls höhere Dosen. *Farquharson* und Mitarbeiter gaben 0,5 mg Schilddrüsensubstanz täglich, sie kamen dabei in die toxische Zone und erreichten einen Grundumsatz von etwa +13%. Dabei stieg das eiweißgebundene Jod im Serum auf 10,2 % an.

Es empfiehlt sich nicht, die Behandlung mit allzu großen Dosen zu beginnen. Muskelschmerzen durch plötzlichen Wasserverlust, stenokardische Beschwerden, zerebrale Anfälle und Durchfälle können dabei auftreten. Man verabfolgt etwa 1 Woche lang täglich 50 mg Glandulithyreoides siccatum, steigert dann auf 80 mg täglich und sucht in der dritten oder vierten Woche unter Grundumsatzkontrolle die Erhaltungsdosis festzustellen. Die Höhe der Erhaltungsdosis wird man für jeden Kranken einzeln erproben müssen. Man geht also ähnlich wie bei der Einstellung eines Diabetikers mit Insulin vor, nur differieren die notwendigen Mengen von Mensch zu Mensch bei weitem nicht so wie beim Insulin. Auch die Erhaltungsdosen schwanken in engen Grenzen. Deshalb ist es beim Erwachsenen auch nicht nötig, sie nach dem Körpergewicht zu variieren. Im allgemeinen liegen sie zwischen 50 und 150 mg, meist bei 100 mg getrockneter Schilddrüse oder etwa 0,3 mg Thyroxin. Nur in den seltensten Fällen wird man 200 mg benötigen oder gar überschreiten. Die Einstellung eines Myxodemkranken demonstriert sehr gut die Bedeutung der *Walderschen Regel*. Die Abhängigkeit von der Ausgangslage. Je stärker das Myxodem ausgebildet und je tiefer der Grundumsatz abgesunken ist, um so größer ist der Effekt der Substitution, ein Umstand, der bei Beginn der Behandlung zu berücksichtigen ist. Die stärkere Wirkung des Schilddrüsenhormons beim Myxodem gegenüber dem Gesunden wurde schon erwähnt. Der Effekt einer Einzelgabe hält auch etwa drei bis viermal so lange an. Besondere Vorsicht ist bei Vorliegen von Koronarsklerose und Stenokardien angezeigt. Einzelheiten, die im Hinblick auf Herz und Kreislauf zu beachten sind, siehe Seite 257.

Über den Einfluß von Temperatur und Klima auf die Schilddrüsenfunktion wurde auf S. 45 berichtet. Es ist auch schon öfter behauptet worden, daß der Erhaltungsbedarf im Winter etwas höher sei als im Sommer. Wir haben uns bei klinischer Prüfung nicht davon überzeugen können. Schlüssige Beweise am Menschen liegen auch wohl nicht vor. So finden *Cottschalk* und *Riggs* keine Unterschiede des eiweißgebundenen Jods oder des Grundumsatzes bei 7 Euthyreoten während und nach einem Aufenthalt von einigen Monaten im nördlichen Kanada. Nach *Heinlecker* ist der Grundumsatz von Eskimos, die mit einer gemischten Kost leben, genau so hoch wie der Grundumsatz von Personen, die bei ähnlicher Kost

entsprechend auch bei allen Hypothyreosen deutlich erniedrigt. Bei der Substitution hat man sich dementsprechend nach der Höhe des BEI zu richten.

Der Wert der Cholesterinbestimmung im Serum wurde bereits erörtert. Findet man bei einer Hypothyreose erhöhte Cholesterinwerte, so kann man mit Wahrscheinlichkeit damit rechnen, daß sie bei der Substitutionstherapie auf normale Werte abfallen. Insofern spielt diese Bestimmung für die Einstellung mit Schilddrüsenhormon und für die Prognose eine Rolle. Bei der Dauereinstellung ist ein Wert zwischen 180 und 200 mg% anzustreben.

Der Radiojodtest hat für die Beurteilung des Substitutionseffektes keine Bedeutung, da die Speicherfähigkeit der Schilddrüse nicht wiederhergestellt wird.

Sehr eindrucksvoll ist der Effekt des Hormonentzuges, den man gelegentlich aus diagnostischen Gründen vornehmen muß, gewöhnlich dann, wenn ein seit längerer Zeit substituierter Kranker bei dem Charakter und Schweregrad der Hypothyreose nicht eindeutig festliegen in die Behandlung kommt. Bei solchen Patienten läßt sich ohne den Entziehungsversuch unter Umständen gar nicht feststellen, ob eine Hypothyreose vorliegt. Auch die Jodidphase des Radiojodversuches ergibt keine eindeutigen Werte, da die Jodspeicherung der Schilddrüse durch die langanhaltende Hormonverabfolgung sehr wohl gedrückt sein kann. Läßt man das Schilddrüsenhormon abrupt weg, so entwickeln sich im Laufe von sechs bis acht Wochen die wesentlichen Merkmale der Krankheit. Dabei treten Apathie, Trockenheit der Haut, Anorexie, Kalteüberempfindlichkeit und Gewichtszunahme mit Wasserretention besonders in Erscheinung. Absinken des Grundumsatzes und des eiweißgebundenen Jods im Serum sowie Ansteigen des Cholesterinwertes lassen jetzt die Diagnose mit Sicherheit stellen. Damit ist die Indikation zur Weiterbehandlung mit Schilddrüsenpräparaten gegeben. Im anderen Falle hat es sich nicht um eine Hypothyreose gehandelt, so daß eine Behandlung mit Schilddrüsenhormon zwecklos ist oder zumindest nicht den eindrucksvollen Erfolg wie beim genuinen Myxödem verspricht.

Unerwünschte Nebenwirkungen. Die meisten im Anfang der Behandlung auftretenden unerwünschten Nebenerscheinungen beruhen auf einer zu hohen Dosierung des Hormons. Alle Lebensfunktionen, besonders auch der Sauerstoffbedarf des Gewebes, werden plötzlich auf ein hohes Niveau gehoben. Damit kann es zu einem Mißverhältnis zwischen Bedarf und Zufuhr kommen, wodurch hypoxämische Muskelschmerzen in den Extremitäten und Stenokardien am Herzen ausgelöst werden. Die histologischen Veränderungen am Herzen gehen viel langsamer zurück, als der Sauerstoffverbrauch des Gewebes unter der Therapie ansteigt. Auch ein zu plotzlicher Wasserverlust mag bei Auftreten von Wadenschmerzen eine Rolle spielen. Ernster sind generalisierte epileptiforme Anfälle zu bewerten, die auf relativen Hypoxien des Gehirns beruhen (Abb. 32). Hier wie bei den Muskelschmerzen kann eine zu schnelle Entwässerung von Bedeutung sein. Als Regel muß gelten, daß man zu höheren Dosen greifen kann, wenn die Hypothyreose relativ leicht ist und noch nicht lange besteht. Je länger der Beginn zurückliegt und je schwerer das Gesamtbild ist, um so vorsichtiger sollte man vorgehen. In diesem

Kontrolle der Wirkung Wie erwähnt sind die Veränderungen im klinischen Bild bei der Substitution so deutlich, daß man die Wirksamkeit leicht abschätzen kann. Je mehr sich über der äußere Aspekt dem des Normalen nähert, um so schwieriger ist der weitere Effekt zu beurteilen, so daß man Laboratoriumsmethoden zu Hilfe nehmen muß. In erster Linie die Grundumsatzbestimmung, die hier oft gute Dienste tut. Auf die nicht geringen Fehlermöglichkeiten wurde schon hingewiesen. Bei der Dauerstellung müssen wir Wert darauf legen, daß der Grundumsatz $\pm 0\%$ des Sollwertes nicht wesentlich übersteigt.

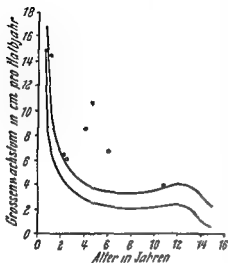


Abb 31

Abb 31 Wachstum hypothyreoter Kinder während der ersten 6 Monate der Therapie mit Schilddrüsensubstanz im Verhältnis zum Alter, in dem die Behandlung einsetzte. Die beiden durchgezogenen Linien geben ungefähr die obere und untere Grenze des Wachstums für normale Kinder zu verschiedenen Lebenszeiten an. Leerer Kreis: Beginn der Behandlung vor dem zweiten Lebensjahr. Ausgefüllter Kreis: Beginn der Behandlung nach dem zweiten Lebensjahr. Ordinate: Wachstumswuchs in Zentimetern je 6 Monate.

(nach Talbot H. B. Functional Endocrinology Cambridge/Mass 1902 S. 26)

Von größter Bedeutung für die Beurteilung der Behandlung ist die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods. Wie schon mitgeteilt, spiegelt sie anders als der Gesamtjodgehalt des Serums die Höhe des Hormonjods im Blut. Der Grundumsatzbestimmung mit ihren vielen Tauschungsmöglichkeiten ist die Methode entschieden überlegen; zeigt auch eine bessere Paralleltät zum klinischen Bild und eignet sich deshalb besonders gut zur Einstellung auf die Erhaltungsdosis. Dabei ist ein Endwert von $11 \gamma\%$ erwünscht. Vergleicht man im Laufe der Dauer-einstellung Grundumsatz, eiweißgebundenes Jod und klinisches Bild, so stellt sich oft heraus, daß Grundumsatz und klinisches Bild befriedigen, während das eiweißgebundene Jod eine noch suboptimale Einstellung anzeigt. Daher der große Wert der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods!

Obwohl es richtig ist, daß in jedem Fall von Hypothyreose dem Körpergewebe zu wenig Schilddrüsenhormon angeboten wird, wurde bereits auf Fälle von echter Hypothyreose hingewiesen, bei denen der PBI Spiegel im Serum nicht erniedrigt ist. Dies findet man immer dann, wenn eine Störung der Jodverwertung in der Schilddrüse vorliegt, so daß eine Reihe von jodierten organischen Verbindungen im Blut anzutreffen sind, die die Wirkung der Schilddrüsenhormone vermissen lassen. Den Gesamt PBI Wert im Serum aber erhöhen. In solchen Fällen ist es nötig, neben dem PBI auch das BEI zu bestimmen, weil dies dem eigentlichen Wert der Schilddrüsenhormone entspricht. Der BEI Wert ist dem

der Klinik stehen uns heute genügend sichere diagnostische Methoden in Gestalt von Grundumsatzbestimmung, der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods und des Radiojodtestes zur Verfügung, so daß kaum Zweifel auftauchen werden. Für die Beurteilung außerhalb der Klinik wird der diagnostische Substitutionsversuch immer seine Bedeutung bewahren.

Zu den Versagern in diesem Sinne kann man auch die Rückfälle durch Unterbrechung der Therapie rechnen, die auf der Uneinsichtigkeit des Kranken beruhen. Wie bei der Insulinbehandlung des Diabetes ist man auf die Mitarbeit des Kranken, wenn auch nicht in gleichem Maße angewiesen. Es gibt Myxodemkranke, die viele Rückfälle während ihres Lebens aufzuweisen haben, deren Stoffwechsellaage sich aber immer in gleicher Weise von neuem einstellen läßt. Ein Nachlassen der Wirkung ist bei langdauernder Behandlung oder im Verlauf mehrerer Behandlungsperioden nicht bekannt. Man beobachtet dies wohl beim Thyreotropin, einem Eiweißhormon, und führt es mit *Colip* auf die Entstehung von Antikörpern zurück. Die Klinik der Hypothyreose spricht aber in keiner Weise dafür, daß der Körper Antikörper gegen das Schilddrüsenhormon selbst produziert. Daß Rückfälle auch durch Unterdosierung infolge Wechsels des Präparates bedingt sein können, wurde schon erwähnt. Auf der anderen Seite muß aber doch gesagt werden, daß manche Symptome sich unter Umständen nur langsam oder auch unvollkommen zurückbilden. Dies gilt besonders für die Anämie und für die kardialen Erscheinungen. Vasomotorische Störungen und mangelnde Resistenz gegenüber Infektionskrankheiten können auch bei sonst befriedigendem Erfolg bestehen bleiben.

Behandlung mit Trijodthyronin. Im Jahre 1951 ist von *Groß* und *Pitt Rivers* eine neue wirksame Schilddrüsensubstanz synthetisiert worden, die sowohl im Plasma wie auch in der Schilddrüse nachgewiesen werden kann (s. S. 76). Es handelt sich um das 3,5,3',5'-Trijodthyronin, eine Substanz, die in ihrer physiologischen Wirksamkeit qualitativ mit dem 1-Thyroxin identisch zu sein scheint. Es ergeben sich jedoch sehr wesentliche quantitative Unterschiede, da es sehr schnell und in überraschend kleinen Dosen, wenn auch flüchtiger als das Thyroxin, wirkt. Seine Wirkung erstreckt sich sowohl auf die Steigerung des Sauerstoffverbrauches, wobei es — wie beim Thyroxin — zu einer Entkoppelung zu kommen scheint, wie auch auf die Beeinflussung des Fett- und Lipidstoffwechsels. In der Hypophyse wird es im Hinterlappen und nur in geringem Maße im Vorderlappen wiedergefunden. Der Bremseffekt auf die Vorderlappentätigkeit ist vier bis fünfmal stärker als der des Thyroxins, wenn auch von kürzerer Dauer. Man kann es oral verabfolgen, da es im Magen-Darm-Kanal gut resorbiert wird. Zahlreiche Untersucher fanden eine klinische Besserung bei der Behandlung des Myxödems bereits nach zwei bis drei Tagen, während eine volle Restitution schon nach 10 bis 14 Tagen erreicht wurde (*Rawson* es, *Zondek* es, *Lerman*).

Die klinische Besserung der Hypothyreose und das Schwinden der psychischen Erscheinungen treten genau so überzeugend und dramatisch ein wie bei der Gabe von Thyroxin und getrockneter Schilddrüsensubstanz, nur eben viel schneller. Sehr eindrucksvoll ist die Normalisierung der elektrokardiographischen Störungen nach 6 bis 10 Einzelgaben, während wir sonst gewohnt sind, diese Veränderungen

Fälle gehören die Kranken in die Klinik. Man sollte dann die Substitution so langsam vornehmen, daß der euthyreote Zustand erst nach sieben bis acht Wochen erreicht wird, wobei man mit einer Tagesdosis von 30 bis 60 mg beginnt. Das gleiche gilt von Patienten in höherem Alter. Bei der Niereninsuffizienz ist be-

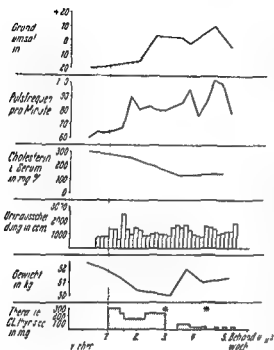


Abb 32

Abb 32 Anni H. 19 Jahre (2046/56) Vor einem Jahr wegen Erststichungsanfällen Exstirpation einer Zungenstruma in der das gesamte aktive Schilddrüsengewebe vorlag. Postoperative Entwicklung eines Myxödems mit Stillstand der körperlichen und geistigen Entwicklung — Befund 154 cm 52,4 kg Hypotonie, Hypochromie, Anämie, Teigige blaurote Schwellung der kalten Extremitäten, Tropische Störungen der Fingernägel, Psychisch Verlangsamung, Abstumpfung, Antriebsarmut, Kontakt schwache — Typische Änderungen im EKG, Radiojodtest: Jodaufnahme nach 8 Stunden 6%, nach 24 Stunden 9%, nach 48 Stunden 10%, nach 72 Stunden 9% der Dosis. Urinausscheidung in 24 Stunden 80% der Dosis. PBI 27% — Vollkommene Rückbildung der myxödematösen Veränderungen unter der Substitutionstherapie mit Thyroxin. An den bezeichneten Tagen (*) kam es infolge einer Überdosierung zu zerebralen Krampfanfällen. Elektroenzephalographisch Krampfstromabläufe, die nach Reduzierung der Thyroxindosen nicht mehr nachweisbar waren.

sondere Vorsicht im Platze. In Fällen von voll ausgebildetem Myxödem wird Digitalis meist schlecht vertragen. Man gibt es nur bei Vorliegen einer besonderen Indikation (s. S. 258). Gefährlich sind Morphingaben. Sie können schon in niedriger Dosierung zu Bewußtlosigkeit und Tod führen. Am besten werden sie ganz vermieden. Liegt eine Kombination von primärem Myxödem und Nebennierenrindeninsuffizienz vor, so müssen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen wie beim sekundären Myxödem infolge Vorderlappeninsuffizienz beachtet werden (s. S. 280). Auch kann es — was zwar ungewöhnlich ist — zur akuten Addisonkrise kommen, so daß zunächst eine Behandlung mit Cortison und dann erst eine vorsichtige Schilddrüsensubstitution durchgeführt werden soll.

Führt man die Substitution in der beschriebenen Weise durch, so versagt die Therapie nur in den allerseltensten Fällen. Wie schon ausgeführt, kann man aus dem Erfolg geradezu darauf schließen, daß eine echte Hypothyreose vorliegt. Je geringer die hypothyreote Komponente im Grenzfall ist und je mehr die nichtthyreogene Stoffwechselerniedrigung im Vordergrund steht, um so geringer ist der Erfolg der Therapie. Darauf gründet sich der therapeutische Versuch. In

daß sowohl Thyroxin wie auch Trijodthyronin in der Schilddrüse produziert und als Hormongemisch ins Blut abgegeben werden. Hier liegt wahrscheinlich ein Gemisch von 1 Thyroxin und zwei verschiedenen 1 Trijodthyroninen vor.

Kontrolliert man während einer Therapie mit Trijodthyronin den Spiegel des eiweißgebundenen Jods, so ergeben sich niedrigere Werte als bei einer Therapie mit getrockneter Schilddrüse, obwohl in beiden Fällen das klinische Bild auf Euthyreose schließen läßt. Dieser Umstand ist angesichts der Bedeutung des eiweißgebundenen Jods für die Beurteilung des Therapieerfolges zu beachten. Vermutlich hängt er damit zusammen, daß das Trijodthyronin die Blutbahn schneller verläßt. Auf der anderen Seite ergibt eine Therapie mit Thyroxin eher zu hohe Werte.

6 Die Behandlung der hypophysär bedingten Hypothyreose

Liegt primär eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz vor und hat sich der Thyreotropinversuch als positiv erwiesen, so kann man in jedem Fall eine Behandlung mit thyreotropem Hormon versuchen. Man injiziert wöchentlich 2 bis 3 mal 500 Meerschweinchenheiten als Protiron, führt die Behandlung aber nicht länger als drei Wochen durch. Diese Therapie befriedigt jedoch fast nie, da die anfänglich gute Wirkung nach kurzer Zeit infolge Bildung von Antikörpern nachläßt. Zudem kann sich leicht eine allerdings reversible Hyperplasie der Schilddrüse einstellen, die sich durch Druckgefühl am Hals und Schluckbeschwerden subjektiv bemerkbar macht. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn schon eine Struma, besonders eine substernale, vorliegt. Aus allen diesen Gründen ist es notwendig, mehrwöchige Pausen in die Behandlung einzuschieben.

Auf der anderen Seite ist die Verabfolgung von Schilddrüsenhormon zwar ratsam, aber nicht ohne Gefahren. Eine ungünstige, oft sogar deletäre Wirkung ist immer dann zu befürchten, wenn gleichzeitig eine ausgesprochene Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt. Die letztere kann sich dabei sehr erheblich verschlimmern, so daß es zu allgemeiner Schwäche, Anorexie, Koronarinsuffizienz und schwerem peripheren Gefäßversagen kommt, eine eigentümliche Erscheinung, da das Schilddrüsenhormon beim thyreogenen Myxödem ja sehr wirksam ist. Zur Erklärung sind zwei Umstände anzuführen. Einmal können unter dem Einfluß des Schilddrüsenhormons Natrium und Wasserverluste auftreten, was die Ausbildung einer Krise begünstigt. Der zweite Grund ist darin zu suchen, daß durch die Zufuhr des Schilddrüsenhormons der Bedarf des Gewebes an Nebennierensteroiden plötzlich und erheblich gesteigert wird und daß die in ihrer Funktion herabgesetzte Nebennierenrinde diesen erhöhten Anforderungen nicht nachkommen kann. Diese Beziehungen sind in dem nachfolgenden Schema (Abb. 34) dargestellt. A Im Normalfall sind Bedarf und Produktion der Nebennierenrindenhormone aufeinander abgestimmt. B Im Falle der hypophysär bedingten Hypothyreose ist die Produktion an Nebennierenrindenhormonen niedrig, aber infolge der bestehenden Hypothyreose auch der Bedarf, so daß Angebot und

erst nach Wochen und Monaten schwinden zu sehen. Dafür halt die Wirkung aber auch nicht solange an. Das Trijodthyronin ist deshalb für die Ersteinstellung besser geeignet als für die Dauerbehandlung. Für die letztere kommt wohl nur Thyreoidin oder Natrium l Thyroxin in Frage. Aber auch bei der Ersteinstellung

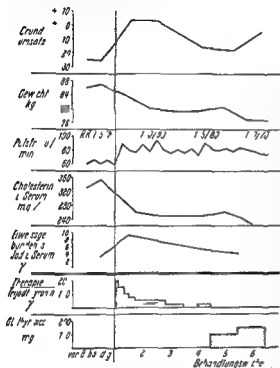


Abb 33

Erhöhung der Pulsfrequenz jedoch bestehen. Übergang zu einer Dauerbehandlung mit Thyreoidin, die bald eine Normalisierung des Zustandes bewirkt.

sollte man keine allzu schnelle Steigerung der Oxydationen anstreben, mindestens nicht dann, wenn das Myxödem über lange Zeit bestanden hat und das Auftreten einer relativen Hypoxie zu fürchten ist. Aus diesem Grunde erscheint es fraglich, ob sich das Trijodthyronin für die Dauerbehandlung des Myxödems durchsetzen wird. Die erforderliche Dosis muß wie stets erprobt werden. Sie liegt zu Beginn zwischen 80 und 150 γ . Dabei entsprechen 20 γ etwa 100 mg Schilddrusensubstanz. Die Erhaltungsdosis ist ebenfalls wesentlich niedriger als beim Thyroxin, sie liegt etwa bei 50 bis 80 γ pro Tag (Abb 33). Geht man vom Trijodthyronin nach erfolgtem Ausgleich der klinischen Symptome auf getrocknete Schilddrüse über, so gibt man das letztere wegen der Latenz der Wirkung mit Vorteil schon 2 bis 3 Tage vor Absetzen des Trijodthyronins.

Vorläufig wissen wir noch nicht mit aller Sicherheit, ob das Trijodthyronin nur in der Schilddrüse oder zum Teil auch durch Dejodierung des Thyroxins in der Peripherie gebildet wird. Die überwiegende Zahl der Untersucher ist der Ansicht

Abb 33 Primäre mit Trijodthyronin behandelte Hypothyreose

Frau Auguste J. 52 Jahre (12159/56). Seit 10 Jahren Menopause. Seit 2 Jahren ohne erkennbare Ursache allgemeine Verlangsamung, Haarausfall, trockene, schuppige Haut, Schwellung im Gesicht und in der Prätibialgegend, rauhe, tiefe Stimme, Kalteüberempfindlichkeit, hartnäckige Obstipation. Im letzten Jahr Stenokardische Beschwerden in Form von substernalen Schmerzen, geringfügige Atemnot. Befund: 150 cm, 86 kg, Teigige Schwellung im Gesicht, an Armen und Beinen. Haut trocken und schuppig, um die Augenbrauen gelb verfärbt. Schilddrüse nicht vergrößert. Schütteres Kopfhaar, brüchige Fingernägel. Herz nach beiden Seiten verbreitert. Niederspannungs EKG. Aus der Unwirksamkeit des TSH Testes geht hervor, daß es sich um eine primäre Hypothyreose handelt. Keine Änderung der Jodstoffwechselraten nach Verabfolgung von TSH. Bei der Behandlung fällt die schnell einsetzende, aber flüchtige Wirkung des Trijodthyronins auf. Nach Verminderung der Anfangsdosis bleibt die

daß sowohl Thyroxin wie auch Trijodthyronin in der Schilddrüse produziert und als Hormongemisch ins Blut abgegeben werden. Hier liegt wahrscheinlich ein Gemisch von 1 Thyroxin und zwei verschiedenen 1 Trijodthyroninen vor.

Kontrolliert man während einer Therapie mit Trijodthyronin den Spiegel des eiweißgebundenen Jods, so ergeben sich niedrigere Werte als bei einer Therapie mit getrockneter Schilddrüse, obwohl in beiden Fällen das klinische Bild auf Euthyreose schließen läßt. Dieser Umstand ist angesichts der Bedeutung des eiweißgebundenen Jods für die Beurteilung des Therapieerfolges zu berichten. Vermutlich hängt er damit zusammen, daß das Trijodthyronin die Blutbahn schneller verläßt. Auf der anderen Seite ergibt eine Therapie mit Thyroxin eher zu hohe Werte.

6 Die Behandlung der hypophysar bedingten Hypothyreose

Liegt primär eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz vor und hat sich der Thyreotropinversuch als positiv erwiesen, so kann man in jedem Fall eine Behandlung mit thyreotropem Hormon versuchen. Man injiziert wöchentlich 2 bis 3mal 500 Meerschweincheneinheiten als Pretiron. Führt die Behandlung aber nicht länger als drei Wochen durch. Diese Therapie befriedigt jedoch fast nie, da die anfänglich gute Wirkung nach kurzer Zeit infolge Bildung von Antikörpern nachläßt. Zudem kann sich leicht eine allerdings reversible Hyperplasie der Schilddrüse einstellen, die sich durch Druckgefühl am Hals und Schluckbeschwerden subjektiv bemerkbar macht. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn schon eine Struma, besonders eine substernale, vorliegt. Aus allen diesen Gründen ist es notwendig, mehrwöchige Pausen in die Behandlung einzuschieben.

Auf der anderen Seite ist die Verabfolgung von Schilddrüsenhormon zwar ratsam, aber nicht ohne Gefahren. Eine ungünstige, oft sogar deletäre Wirkung ist immer dann zu befürchten, wenn gleichzeitig eine ausgesprochene Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt. Die letztere kann sich dabei sehr erheblich verschlimmern, so daß es zu allgemeiner Schwäche, Anorexie, Koronarsuffizienz und schwerem peripheren Gefäßversagen kommt, eine eigentümliche Erscheinung, da das Schilddrüsenhormon beim thyreogenen Myxödem ja sehr wirksam ist. Zur Erklärung sind zwei Umstände anzuführen. Einmal können unter dem Einfluß des Schilddrüsenhormons Natrium- und Wasserverluste auftreten, was die Ausbildung einer Krise begünstigt. Der zweite Grund ist darin zu suchen, daß durch die Zufuhr des Schilddrüsenhormons der Bedarf des Gewebes an Nebennierensteroiden plötzlich und erheblich gesteigert wird und daß die in ihrer Funktion herabgesetzte Nebennierenrinde diesen erhöhten Anforderungen nicht nachkommen kann. Diese Beziehungen sind in dem nachfolgenden Schema (Abb. 34) dargestellt. A Im Normalfall sind Bedarf und Produktion der Nebennierenrindenhormone aufeinander abgestimmt. B Im Falle der hypophysar bedingten Hypothyreose ist die Produktion an Nebennierenrindenhormonen niedrig, aber infolge der bestehenden Hypothyreose auch der Bedarf, so daß Angebot und

Nachfrage ausgeglichen sind. C Dies wird anders sobald man künstlich Schilddrüsenhormon zuführt. Der Bedarf der Peripherie steigt plötzlich an, ohne daß die Nebennierenrinde, da sie nicht genügend stimuliert wird, ausreichende Hormonmengen liefert. Das klinische Bild entspricht einer akuten Nebennierenkrise, welche die Verabfolgung von Cortison erfordert. Aus den Bildern D und E geht hervor, daß

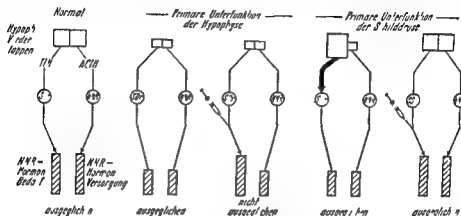


Abb 34 Erläuterung im Text

diese Umstände keineswegs für die primäre Hypothyreose zutreffen. Hier wird durch die Zufuhr des Schilddrüsenhormons der Bedarf an Nebennierensteroiden ebenfalls gesteigert. Der leistungsfähige Vorderlappen ist im allgemeinen aber imstande, die Nebennierenrinde zu ausreichender Tätigkeit zu stimulieren. Nachfrage und Produktion entsprechen einander. Eine Nebennierenrindeninsuffizienz kann nicht eintreten. Treten die beschriebenen Erscheinungen beim sekundären Myxödem auf, so spricht dies für eine weitgehende Zerstörung des Vorderlappens. In leichteren Fällen beobachtet man sie nicht. Hier kann man ungestraft Schilddrüsenhormon verabfolgen, doch sollte man nicht mehr als 30 bis 50 mg getrockneter Schilddrüse oder 0,25 mg Thyroxin täglich geben.

Bei der Verabfolgung von Schilddrüsenhormon bei hypophysärer Insuffizienz ist auch aus einem anderen Grunde noch Vorsicht geboten. Das Schilddrüsenhormon hat eine katabolische Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel, d. h. die an sich schon gefährdete Stickstoffbilanz wird weiterhin verschlechtert. Es empfiehlt sich deshalb eine Behandlung mit männlichem Keimdrüsenhormon vorzuschicken oder wenigstens nebenher laufen zu lassen. Man nutzt so die anabolische Wirkung des Keimdrüsenhormons aus und kann eine ausgeglichene Stickstoffbilanz erhalten. Zunächst verabfolgt man 250 mg Testoviron intramuskulär in Form von Kristallsuspension alle 11 Wochen und geht später auf 50 mg im gleichen Zeitabstand zurück. Bei Frauen wählt man eine etwas kleinere Dosis, um eine Maskulinisierung zu vermeiden, oder auch Methylandrosterdiol (als Notandroren) bei dem diese Wirkung zurücktritt.

Liegen Anzeichen von Nebennierenrindeninsuffizienz vor, was sehr oft der Fall ist, so kombiniert man die Testovironbehandlung mit Cortisongaben (100 mg

oral in vier Einzeldosen später 15 bis 30 mg täglich) oder auch mit ACTH (40 mg intramuskular in Depotform jeden zweiten Tag) weil die Nebennierenrinde in diesen Fällen stets durch ACTH zu aktivieren ist. Um unerwünschte Nebenwirkungen auf den Elektrolythaushalt zu vermeiden gibt man an Stelle des Cortison Prednison in einer Tagesmenge von zunächst 20 bis 30 mg später 5 bis 10 mg. Nach dreiwöchiger Vorbehandlung beginnt man mit Darreichung des Schilddrüsenhormons wobei man mit möglichst kleinen Dosen (30 bis 50 mg getrockneter Schilddrüse) beginnt. Die richtige Menge ist zu erproben. Feste Regeln lassen sich nicht geben. Doch wird die Dosis im allgemeinen unter 100 mg liegen.

Die sonst unter der Schilddrüsen-therapie zu beobachten den Natriumverluste sind bei gleichzeitiger Darreichung von Rindenhormon kaum zu erwarten. Deshalb erubrigt sich auch meist die Ergänzung der Kost mit Natrium. Diese ist nur durch zuführen wenn es zu einer wirklichen Krise gekommen ist. Natriumgaben bis zu 40 g pro Tag sind in diesem Fall angebracht. Die Kost soll viel hochwertiges Eiweiß und reichlich Kohlenhydrate enthalten damit hypoglykämische Zustände vermieden werden.

Als Regel darf gelten daß das primäre Myxödem rasch und gut auf die Therapie mit Schilddrüsenhormon

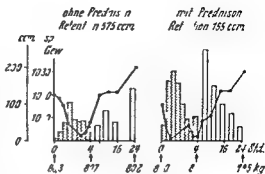


Abb 35

Hypophysäres Myxödem bei Vorliegen eines chromophoben Hypophysenadenoms. Belastung mit 1000 ccm Wasser vor und nach Prednisonbehandlung.

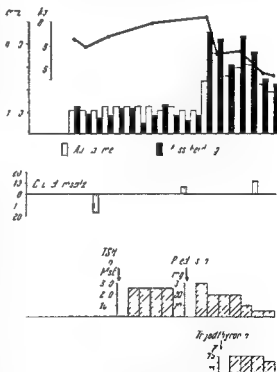


Abb 36

Hypophysäres Myxödem bei Vorliegen eines chromophoben Adenoms. Erhebliche Wasserretention vor der Behandlung. Die Verabreichung von TSH hat keine Wirkung. Nach Prednison tritt aber eine gewaltige Wasserausscheidung ein, desgleichen hat Trijodthyronin noch einmal einen deutlichen Effekt.

drusenhormon anspricht während die Reaktion beim sekundären (hypophysären) Myxodem keineswegs gleich gut ist Anämie Kälteempfindlichkeit mangelnde Schweißsekretion werden nur wenig beeinflusst Auch geht die Ödemausschwemmung nur unvollkommen vor sich Der Grundumsatz steigt zwar an, aber nicht im gleichen Maße wie beim primären Myxodem Der Grund ist wohl darin zu suchen daß immer noch eine gewisse Basalaktivität der Schilddrüse vorhanden ist Liegt ein sehr ausgesprochenes hypophysäres Myxodem bei lange bestehender Krankheit mit sekundärer Fibrose der Schilddrüse, myxodematösen Veränderungen der Haut und hohen Cholesterinwerten vor so ist die Reaktion nicht schlechter als beim primären Myxodem Im allgemeinen sind aber die Erfolge bescheidener Ganz anders bei Verabfolgung von Cortison Hydrocortison und Prednison Hier tritt eine schlagartige subjektive Besserung mit oft gewaltiger Wasserausschwemmung ein (Abb 35 und 36) Der Grundumsatz steigt nach Sheehan am sichersten durch kombinierte Schilddrüsen- und Cortisonbehandlung an Bis zu einem gewissen Grade lassen sich die verschiedenen Reaktionen auf das Schilddrüsenhormon auch differentialdiagnostisch verwenden

Literaturverzeichnis

Albeaux Fernet M J Clin Endocr 15 1239 (1955) — Astwood E B J Amer Med Ass 192 78 (1943) — Astwood E B Sullivan T Biselli 4 und Tyslow R Endocrinology 3^o 210 (1943) — Astwood E B J Clin Endocr 11 1045 (1951)

Banas H W Klin Wschr 19 3 1277 — Banas H W und Großkurth G Zbl Klin Med 116 593 (1931) — Banas H W Thyreotoxikosen und antithyreoidale Substanzen Stuttgart 1951 Hdb d Inn Medizin 4 Aufl 7 Bd I Teil 457 — Banas H W und Fretwurst F Klin Wschr 1951 887 — Barker S B J Biol Chem 153 715 (1948) — Barret H W Goodman I und Dittmer K J Amer Chem Soc 70 1753 (1948) — Bartels E C J Clin Endocr 9 1190 (1949) — Bartels E C und Sjogren R W J Clin Endocr 11 1057 (1951) — Bartels E C Ann Int Med 3^o 1123 (1955) J Clin Endocr 13 95 (1953) Surg Clin N America 33 757 (1953) J Clin Endocr 13 1305 (1953) — Bartels E C und Kohn M M J Clin Endocr 14 1403 (1954) — Passalick H Dtsch med Wschr 1951 464 — Bauer F A Goodwin W E Lobb J R L und Cassin B J Laborat Clin Med 39 153 (1952) Radiology 61 935 (1953) — Beveridge H H J Laborat Clin Med 6 861 (1950) J Clin Endocr 11 512 (1951) — Birke A Zschr menschl Vererb Konstit lehren 3^o 68 (1953) — Blumgart H L und Berlin D D Arch Int Med 51 866 (1953) — Bonnin H und Morris G F Rev neurol 79 130 (1947) — Boothby W M Sandisford J Sandisford A und Sloose J Transact Ass Amer Physicians 40 195 (1925) — Bornstein A Dtsch med Wschr 1930 1861

Cat B Petit D W und Starr P J Clin Endocr 11 978 (1951) — Chevalley J Kengsberg S Gerl A und McGavack T H J Clin Endocr 13 879 (1953) — Clark E D Moe R H und Adams E E Surgery 26 331 (1949) — Clark E D Nelson T S und Rasman P J J Amer Med Ass 151 551 (1953) — Collip J B und Anderson E M Lancet I 76 (1934) — Crile G und Harold J B J Clin Endocr 11 1153 (1951) — Crile G und Schneider R N Cleveland Clin Quart 19 219 (1952) — Crile G und McCullagh E P Ann Surg 134 18 (1954) — Crile G Jr McCullagh E P und Glasser O J Clin Endocr 13 566 (1953) Cleveland Clin Quart 10 1 (1949) — Crispell K R Williams G A Parson W und Hollisfeld G J Clin Endocr 17 21 (1957)

Davidson L A G Brit Med J 1955 II 1300 — Decourt J Dollfus M Dubois Poulsen 4 und Cambry J Ann endocr 13 164 (1952) — Dobyns B M J Clin Endocr 10 1202 (1950) — Dobyns B M Isclery 4 L Maloof F und Chapman E M J Clin Endocr 13 548 (1955) — Dobyns B M und Wilson L A J Clin Endocr 14 1593 (1954) — Doniach D Lancet 1953 I 873 — Douglas D und Kenne 4 T Brit Med J 1957 1387

Eggenberger H Schweiz med Wschr 1952 9 Munch med Wschr 1951 972 Helvet med acta 3 103 (1936) — Eschhoff W Schilddrüse und Basedow Thieme Verlag Stuttgart 1949 Schweiz med Wschr 1950 165 — Eschhoff A und Jendinsky J Klin Wschr 1951 317 — Eschhoff A Verh Dtsch Ges inn Med 1955 106 — Engstrom W W Aydd D M Man E B und Peters J P J Clin Endocr 10 1251 (1950) — Esser H und Schmenjler E E Dtsch Arch Klin Med 193 481 (1947)

Fraser T R und Wilkinson M Brit Med J 1958 481 (1953) — Fraser T R Abbott J D und Stewart F S Brit J Radiol 27 23 (1954) — Fraser T R Garrod O Hanno M G W und Jadrenic A J Clin Endocr 14 1110 (1954)

Ganong W F Fredrickson D S und Hume D W J Clin Endocr 14 773 (1954) Endocrinology 57 355 (1955) — Godley A F und Stanbury J B J Clin Endocr 14 70 (1954) — Goetsch E und Kammer M J Clin Endocr 15 1010 (1955) — Goldsmith P und Stanbury J B J Clin Endocr 13 856 (1953) J Clin Endocr 15 568 (1955) — Gutschalk C W und Riggs D S J Clin Endocr 12 235 (1952) — Greer M A J Clin Endocr 12 159 (1952) — Greer M A und Astwood E B J Clin Endocr 13 1312

(1903) — Greer W A und Smith G E J Clin Endocr 14 1374 (1904) — Griesbach W E und Iurles H D Endocrinology 49 244 (1901) — Groß J und Pitt Rivers R Lancet 262 (1902) Biochem J 53 602 (1952) — Grynlewicz S E Laughlin R M Herron F T und Carmee W J jr Amer J Med Sc 222 142 (1951)

Hamilton J G und Soley M H Amer J Physiol 131 135 (1940) — Heinbecker P J biol Chem 93 327 (1931) — Hutchison J H und McGurr E M J Clin Endocr 14 809 (1904) Lancet 1956 1035

Iruin G W van Vector H D und Norris M S J Amer Med Ass 149 1637 (1952) — Iversen A J Amer Med Ass 146 963 (1951)

Jackson A D M Arch Dis Childh 29 571 (1954) — Jagel N und Zimmermann Meinungen O Munch med Wschr 1939 201 — Jahn D Verh Dtsch Ges inn Med 1951 140 Med Klin 1952 512 — Jones A Brit J Radiol 24 637 (1951) — Joslin E P The Treatment of Diabetes mellitus Philadelphia 1948

Kahn J Spritler R J und Shector W E Ann Int Med 39 1129 (1903) — Kepler E J und Boothby W M Amer J Med Sc 182 476 (1931) — Klein E Klin Wschr 1952 462 1953 17 Dtsch Arch Klin Med 200 664 (1953) — Klein E und Niedemann U Dtsch med Wschr 1953 877 — Klein E Verh Ges inn Med 60 Kongress 1954 909 Zschr Altersforsch VIII 119 (1954) Internistentagung Leipzig Nov 1955 Ärztl Wschr 1957 783 Habilitationsarbeit Düsseldorf 1957 — Kleinsorg H und Kruslemper H L Dtsch med Wschr 80 578 (1955) — King I D und Hamilton F E Transact Amer Gaster Ass 1940 272 — King S T und Rosellini L J J Amer Med Ass 129 26, (1945) — Kirby K J Clin Endocr 14 561 (1954) — Kurland G S, Hamolsky M W und Freudberg A S J Clin Endocr 15 1354 (1905)

Lange G und Weskott R Bruns Beitr Klin Chir 182 47 (1951) — Lange J Dtsch med Wschr 1955 926 — Lederer J Ann endocr 13 697 (1902) — Lerman J J Clin Endocr 13 1341 (1904) In Means The Thyroid and its diseases

MacAllister F F Johnston W und Soures A H Farguharson R F Ann Int Med 34 1008 (1901) — McCullagh E P Humphrey D C McGarvey C J und Sundgren V J Amer Med Ass 147 106 (1951) — McCullagh E P Ann Int Med 37 739 (1952) J Clin Endocr 13 818 (1953) — McGavack T H Clin North America 38 603 (1952) — McGavack T H Chevalley J Rueckendorf H A Haar H O J Clin Endocr 18 887 (1956) — McGurr E M und Hutchison J H J Clin Endocr 15 663 (1950) — McGurr E M Hutchison J H und Clement E Lancet 1956 906 — Magnus Leiy A Zschr klin Med 33 269 (1897) — Mahaux J Ann endocr 11 121 (1945) — Mancini R E Garber J C und de la Balze F A Rev Soc argent biol 2, 285 (1901) — Marine D und Kimball O P J Laborat Clin Med 3 40 (1917) — Marine D und Rosen S H Proc Soc Exper Biol Med 30 901 (1933) — Martins P Dtsch med Wschr 1955 1625 und 1694 — Marx H In Hdb d Inn Med 3 Aufl VI/1 121 — Means J H Hertl S und Lerman J Transact Ass Amer Physicians 55 33 (1940) — Means J H The Thyroid and its diseases Philadelphia 1948 — Means J H und Stanbury J B Amer J Med Sc 220 357 (1900) — Means J H Bull N Y Acad Med 26 593 (1950) — Veckstroth C V Rapport R L Curtis G M und Simcox S J J Clin Endocr 12 1373 (1952) — Morgans M und Trotter W Lancet 1953 II 1335 1954 I 749 — Morton W E und Starr P The clinical problems of advancing years Philadelphia 1951 — Muller F Dtsch Arch klin Med 51 335 (1893) — Mustocchi P Petermann M L und Rall J E J Clin Endocr 14 729 (1954) — Myant A B Pocchin E E und Goldie E A G Clin Sc 8 109 (1949)

Naffziger H C und Jones O B jr J Amer Med Ass 99 638 (1932) — Novelli E und Parodi F Arch E Maragliana Pat 7 353 (1952)

Oberdisse A und Leu W Klin Wschr 1942 248 — Oberdisse K und Tonniss W Erg Inn Med 11 NF 975 (1903) — Oberdisse K in Die partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz Springer Verlag Berlin 1907 Dtsch med Wschr 1907 59 und 80 — Oberdisse K Dtsch med Wschr 1951 1568

Parade S H Med Klin 19 0 617 — Pausique L Papillon J und Guinet J J radiol electrol 3^e 21 (1951) — Pauli A M und Philipppe R H J Clin Endocr 14 554 (1954) — Perlmutter W und Pajge D S J Clin Endocr 9 430 (1949) — I. Roff W H J Clin Endocr 16 54^a (1956) — Plummer H S und Boothby W M Amer J Physiol 53 230 (1951) — Plummer H S J Amer Med Ass 71 243 (1953) 80 1955 (1953) — Pocchin E E Lancet 6619 41 (1950) 66 0 54 (1950) — Price P und Horst H Strahlentherapie 58 253 (1953)

DeQuervain F Munch med Wochr 1931 II 10.0 Schweiz med Wochr 1935 II 11.7 Mitt Grenzgeb Med Chir 41 539 (1936)

Raben R S J Clin Endocr 13 469 (1953) — Pappert P L Curtis C M und Simcoz S J J Clin Endocr 11 1519 (1951) — Ranson S H und Magoun H W Erg Physiol 41 56 (1939) — Ranson H Ciba Foundation 11 294 (1953) Colloquia on Endocrinology — Ricant L und Rigg D J Clin Invest 31 95 (1952) — Bereno B S und Foxblom H N England Med 755 364 (1951) — Richard M Helvet chir acta 16 500 (1951) Schweiz med Wochr 1951 4 19.1 869 — Pridel B V Verh Dtsch Ges Chir 95 101 (1950) — Robbins J Ball J F Trunnell J B und Purson I H J Clin Endocr 11 1100 (1951)

Salassa P M J Clin Endocr 13 857 (1953) — Siller H T und Fosenbaum I Amer J Med Sc 92 628 (1950) — Selenka H A Ricers 4 und Thorn G H J Clin Endocr 17 1131 (1957) — Skorr E Ph.D. und H R und Mansfield J S Proc Soc Exper Biol Med 30 1340 (1953) — Skiller P G und Feans B P Arch Int Med 234 90 (1957) — Smelser G K Amer J Ophth 90 1189 (1951) — Solomon D H Beek J C Vander Lan W P und Astwood E H J Amer Med Ass 150 501 (1953) — Schenker J Aerzt Wochr 10 1021 (1955) — Schult 4 L und Jacobson W E J Clin Endocr 12 1700 (1950) — Standbury J B und Hedge A J J Clin Endocr 10 141 (1950) — Standbury J B und Wynnarden J B Metabolism 1 533 (1952) — Standbury J B J Clin Endocr 13 1270 (1953) Bull organ mond sante Centre 9 183 (1953) — Standbury J B und McGarr E M Amer J Med 90 712 (1957) — Stanley E B und Astwood E B Endocrinology 44 598 (1954) — Starr P Segall H S und Means J H Arch Int Med 34 355 (1954) — Starr P Hypothyroidism Springfield 111 1954 — Starr P und Liebkold Schuel P J Amer Med Ass 155 732 (1954) Ann Int Med 40 550 (1954) — Strauß E Ruder J und Jakob A Verh Ges Verdauungskrbh 17 181 (1953)

Taurog A und Charloff J L J Biol Chem 163 313 (1946) — Taylor S J Clin Endocr 14 1412 (1954) — Thompson R O Bradley A G Thompson A P und Thorp E G Arch Int Med 48 261 (1930) 45 4 0 (1930) 45 420 (1930) — Thompson W O Dickie L F A Morris A E und Hilsenrath B H Endocrinology 15 63 (1951) — Thoren A und Wijnholdt H Acta endocr 22 294 (1956) — Tighe W J J Clin Endocr 10 1220 (1950) — Tonnies W Müller H und Frlmeyer H Acta endocr A hvn 10 277 (1953)

Udita U U Endocrinology 9 129 (1940) 9 605 (1939)

Vander Lan J E und Vander Lan R P Endocrinology 40 403 (1941) — Van der Lan H P und Caplan P J Clin Endocr 14 277 (1954) — Vlieg L Acta endocr A hvn 9 273 (1950)

Wagner-Jauregg H Wien klin Wochr 1950 10. 1934 321 — Waldenstrom J Acta med Scand 141 251 (1945) — Wedder H V Stammbum und innere Erkrankungen Springer Verlag 1953 — Werner S C Hamilton H B und Hemeth M J Clin Endocr 13 1581 (1953) — Werner S C J Clin Endocr 13 1330 (1953) — Wespj Fjegenberger H J Erg mu Med 61 489 (1942) Wien klin Wochr 1950 21 und 40 — Whithell F B und Black P M J Clin Endocr 9 1202 (1949) — Williams R H J Clin Endocr 6 1 (1946) Amer J Med 7 702 und 719 (1949) Textbook of Endocrinology Philadelphia 1950 — Wing E S und Asper S P Bull Johns Hopkins Hosp 90 201 (1950) — Wolff J und Charloff J I Endocrinology 40 468 (1948) — Wynnarden J B Wright B M und Wray P Endocrinology 50 537 (1950)

Zondek R Munch med Wochr 1918 1180 — Zondek H Leesinsky H E und Zondek G H Acta endocr 13 117 (1955)

Sachregister

- Aberrierendes Schilddrusengewebe 148
- ACTH 7 40 50 58 59 109 113
- Adenin 45
- Adenom kaltes 10 89 148 160
- toxisches (heißes) 10 89 148 149 159 232
- Adrenalin 31 33 39 44 48 49 55 59 66 115
- Adrenocorticotropes Hormon = ACTH siehe dort
- Agranulozytose 98
- Aktivität der Schilddrüse 17
- Alter Schilddrusenfunktion im 244
- Hypometabolismus im 245
- Aminosäuren 22 108 119
- p Aminobenzoesäure 46 107
- Aminothiazol 97
- Amphenon 97 192
- Androgene 114 216
- Antimon 105
- Antithyreoidale Substanzen Behandlung der
 - Hyperthyreose 11 26 37 94ff 106 116 168
 - absolute Indikation 185
 - Altero Personen 185
 - Agranulozytose 98 194
 - Augensymptome 177
 - Auswahl 167
 - Beurteilung der Wirkung 172
 - Dauerbehandlung 178
 - Diffuse Struma 187
 - Erfolgprognose 190
 - Gravidität 98 99 116 185
 - Herzkrankheiten 185
 - Herzsymptome 177
 - Hyperthyreotische Knotenstruma 181
 - Indikationsgebiet 179
 - Indikationsabgrenzung gegenüber der chirurgischen Behandlung 181
 - Initialbehandlung 170
 - Kinder und Jugendliche 185
 - Klonakterium 188
 - Knotenstruma 187
 - Kontraindikation 188
 - Nebenerscheinungen 194
 - Präoperative Behandlung 196
 - relative Indikation 187
 - relative Wirksamkeit 167
 - Rückfall 179
- Antithyreoidale Substanzen Technik der präoperativen Behandlung 197
- Thyroxin Kombination mit 176
- Vergleich der Wirksamkeit 170
- Vergrößerung der Schilddrüse und Knotenbildung 176
- Antithyreotrope Mittel 108
- Antithyreoidin/Moebius 108
- Aspirin 17 40
- Astrumun 82
- Ataraktika 110 111 126
- Athyreosen 7 49 50
- Atmungskette 39 41
- Autonomes Nervensystem und Schilddrüse 65 111 112
- Autoradiogramm 149
- Barbiturate 44 73 111 116 136
- Basedow s Morbus Basedow und Hyperthyreose
- Basedow Kachexie 163
- BEJ 13ⁿ
 - Bestimmung des 122
- BEJ¹⁴¹ 143
- Beruhigungsmittel 111
- Bestimmung des BEJ 123
 - des PBJ 121
 - von Cholesterin 124
 - von Kreatin bei Belastungsprobe 124
 - von Thyreotropin in Harn/Serum 12ⁿ
 - von Thyroxin 122
- Biosynthese der Schilddrüsen Hormone 20ff
- B komplex 107
- Blei 105 106
- Blutbildung und Schilddrüse 69
- Blutkreislauf und Schilddrüse 66 114
- Bromide 112
- Butanol extrahierbares Jod (BFJ) 27 1¹¹ 13ⁿ
 - Bestimmung des 122
- Carbathoxy Merkazol 167
- Chemotherapie der Hyperthyreosen 93 106
- Chundin 114
- Cholesterinbestimmung 124 170
- Cholesterin im Serum 174
- Clearance = Klarwert 11 21 34 89 113
- Codem 116
- Cortexon = DOCA 59 113ff

Sachregister

- Aberrierendes Schilddrusengewebe 148
- ACTH 7 49 50 58 59 109 113
- Adenin 43
- Adenom kaltes 10 89 148 160
- toxisches (heißes) 19 89 148 149 159 232
- Adrenalin 31 38 39 44 48 49 53 59 66 115
- Adrenocorticotropes Hormon = ACTH siehe dort
- Agranulozytose 98
- Aktivität der Schilddrüse 17
- Alter Schilddrüsenfunktion um 244
- Hypometabolismus um 245
- Aminosäuren 22 103 119
- p Aminobenzoesäure 46 107
- Aminothiazol 97
- Amphenon 97 192
- Androgene 114 216
- Antimon 103
- Antithyreoidale Substanzen Behandlung der
 - Hyperthyreose 11 26 37 94ff 106 116 166
 - absolute Indikation 183
 - Altere Personen 185
 - Agranulozytose 98 194
 - Augensymptome 177
 - Auswahl 167
 - Beurteilung der Wirkung 172
 - Dauerbehandlung 178
 - Diffuse Struma 187
 - Erfolgprognose 180
 - Gravidität 98 99 115 185
 - Herzkrankheiten 185
 - Herzsymptome 177
 - Hyperthyreotische Knotenstruma 181
 - Indikationsgebiet 179
 - Indikationsabgrenzung gegenüber der chirurgischen Behandlung 181
 - Initialbehandlung 170
 - Kinder und Jugendliche 183
 - Klimakterium 188
 - Knotenstruma 187
 - Kontraindikation 188
 - Nebenerscheinungen 194
 - Präoperative Behandlung 196
 - relative Indikation 187
 - relative Wirksamkeit 167
 - Rückfall 179
- Antithyreoidale Substanzen Technik der präoperativen Behandlung 197
- Thyroxin Kombination mit 176
- Vergleich der Wirksamkeit 170
- Vergrößerung der Schilddrüse und Knotenbildung 176
- Antithyreotrope Mittel 108
- Antithyreoidin/Moebius 106
- Aspirin 17 40
- Astrum 82
- Ataraktika 110 111 126
- Athyroosen 7 49 50
- Atmungskette 39 41
- Autonomes Nervensystem und Schilddrüse 63 111 112
- Autoradiogramm 149
- Barbiturate 44 73 111 116 136
- Basedow s Morbus Basedow und Hyperthyreose
- Basedow Kachexie 133
- BEJ 137
 - Bestimmung des 122
- BEJ^{III} 143
- Beruhigungsmittel 111
- Bestimmung des BEJ 122
 - des I BEJ 121
 - von Cholesterin 124
 - von Kreatin bei Belastungsprobe 124
 - von Thyreotropin in Harn/Serum 122
 - von Thyroxin 123
- Biosynthese der Schilddrüsen Hormone 20ff
- B Komplex 107
- Blei 10 106
- Blutbildung und Schilddrüse 69
- Blutkreislauf und Schilddrüse 66 114
- Bromide 112
- Butanol extrahierbares Jod (BEJ) 27 123
 - Bestimmung des 122
- Carbathoxy Merkazol 167
- Chemotherapie der Hyperthyroosen 93 106
- Chinidin 114
- Cholesterinbestimmung 124 120
- Cholesterin im Serum 174
- Clearance = Klarwert 11 21 34 89 113
- Codem 116
- Cortexon = DOCA 59 113ff

- Jodschokolade 102
- Jodstoffwechsel 19 20 21
- Pathologie des 33
- Jodthiohauril 96 167 170
- Jodverwertung Störung der 224
- Kaltreiz 16 26
- Kalium 47
- Kaliumperchlorat 98 100
- Kalzium 47 101 107 112
- Kalziumkarbonat 101
- Keimdrüsen und Schilddrüse 60
- 1, Ketosteroido 58 59
- Klarwert 11 21 34 59 113
- Knochen bei Hypothyreose 68 223
- Knotenknopf Entstehungsursache 104 229
- Kobalt 102
- Körpertemperatur 48 49
- Kohlenhydrate 42
- Kohlknopf 102ff
- Kombination von Arzneimitteln 116 117
- Kompetitive Hemmung 26 84
- Konversionsindex 91
- Konversionsquote 91 144
- Kortikotropes Hormon 23
- Kreatin 42 124
- Kreatinin 42 121
- Bestimmung 124
- Kreatintoleranz 121
- Kretinismus 100
- endemischer 232
- sporadischer 234
- Krise postoperative und toxische 66 114 116 117 208
- Behandlung der thyreotoxischen 114 117 120
- Knopf endemischer 100 227 232
- Epidemien 102
- Knopfnözen natürliche 100ff 229
- gewerbliche 102
- Knopfnözen Entstehungsursache 104
- Kupfer 26 98 103 106 107
- Kupfergehalt im Serum und Schilddrüsenaktivität 48
- Kybernetik 52
- Laboratoriumsmethoden diagnostischer Wert 151
- Laktationsperiode 112 156
- Lebensalter und Schilddrüse 9 34 37
- Leber 32 37 21 119
- Aufgabe der 37
- bei Hyperthyreose 67 119
- und Jodstoffwechsel 21
- Leberschutzstoffe 119
- Lidetraktion 0 164
- Lipide 45
- Lipone 42
- Lipondehyd 37
- Lithospermum officinale 109
- Lokalisationsdiagnostik mit Radiojod 148
- Lugolsche Lösung 82
- Lycocyn 109
- Lymphdrüse der Schilddrüse 11
- Lymphgewebe 32
- Maligner Exophthalmus 211
- Cortison Therapie mit 216
- Hypophysektomie 217
- Paraoxypropionphenon Therapie mit 216
- Lithogenese 212
- retrobulbäre Behandlung 216
- Röntgenbestrahlung 216
- Sexualhormone Therapie mit 216
- Therapie 214
- Malignom der Schilddrüse 142 224
- Klassifizierung 227
- Radiojodtherapie 227
- Therapie 227
- Markiertes Jod = J¹³¹ 17 87 140
- Medikamente bei Schilddrüsenoperationen 110
- Menstruation und Schilddrüse 7 61
- Mercaptoimidazol 167
- Metaboliten der Schilddrüsenhormone 20 31 41 49
- Metamorphose 4 5 8
- Methylmercaptimidazol 94 96 97 107 169
- Methylthiohauril 34 94 167 168
- Metimazol 169
- Mikroskopisches Bild der gesunden Schilddrüse 12
- Mineralhaushalt 47 222
- Mineralstoffe 47 112 120
- Behandlung mit 119 120
- Mitochondrien 15 37 40 41
- Monojodtyrosin 2 34
- Morbus Basedow s auch Hyperthyreose 4 71ff
- Morphin 44 116
- Morphokinese 7
- Morphologie der Schilddrüse 10 12—18
- Myxödem s Hypothyreose 24 32 42 48—71
- circumskriptes 68 214
- hypophysäres 28 60 22
- lokales 62 214
- postoperatives 163
- thyreogenes 22
- Warmabgabe bei 48

- Hyperthyreose Symptomatik 163
- Tachykardie bei 65
- Verlauf 158
- Verträglichkeit von Medikamenten bei 44
- Wachstum bei 44
- Wärmeabgabe bei 48
- Wasserhaushalt bei 47
- durch exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen 153
- hyperthyreotischer Knotenkropf 203
- Hypometabolismus 37 140 153 242
- Addison'sche Krankheit bei 243
- Diabetes mellitus bei 244
- Hepatitis bei 243
- Nichtansprechen des peripheren Gewebes 243
- Hypophyse 51 201 260 279
- Hypothalamus 51 64 161 247 201
- Hypothyreose 27 3, 46
- Ätiologie 262
- Addison Krise bei Behandlung mit Schilddrüsenhormonen 279
- Antithyreoidale Substanzen nach Behandlung mit 200
- Beteiligung anderer endokriner Organe 261
- Blutbild 255
- Cholesterin im Serum 275
- Differentialdiagnose 263 268
- Dosierung bei Substitution 271
- eisweißgebundenes Jod 138
- Fingernägel bei 68
- Gesamtstoffwechsel bei 45
- Glykosurie bei 59
- Haare bei 68
- Haut und Schleimhäute bei 68
- Hautveränderungen 68 202
- Hormonentzug 270
- hypophysäre 201 260 279
- Hypophysenadenom bei 263
- Hypothalamus Bedeutung des 247 251
- iatrogene 250
- Jodfehlverwertung 248
- Jodumsatz 256
- Kinder Behandlung von 273
- Klassifizierung 248
- Knochen und Gelenke bei 68
- kongenitale 249
- Kreislauf 207
- Melanophoren Hormon 260
- Nebenwirkungen bei Substitution 270
- Pathogenese 246
- Simmonds Sheehan Syndrom 263
- Skelett 253
- somatische 242

- Hypothyreose Symptomatologie 201
- Testosteron Behandlung mit 280
- Therapie 269 279
- Thyreoiditis bei 248
- Thyreotropin Behandlung mit 277 279
- Thyreotropin Versuch 268
- Thyroxin und getrocknete Schilddrüse Verwendung von 270
- Trijodthyronin Behandlung mit 277
- Wachstum bei 44
- Wasser und Mineralhaushalt bei 47 250
- Wärmeabgabe bei 48
- Wundheilung bei 44

- Immunitätslage 69
- Inosit 18
- Insuffizienz der Jodisation 34
- Inter α Globulin 35 27
- Intermediärstoffwechsel 51
- Isoimpulskarte 147

- Jod 19 21
- J¹³¹ 87
- Jod radioaktives
- — diagnostische Verwendung 87 140
- — therapeutische Verwendung III 199
- Jodase 21
- Jodaufnahme der Schilddrüse 142 175
- Jodbasedow 84 162
- Jodbedarf 101
- Jodbehandlung 17
- der Hyperthyreose 164
- Joddosen von Medikamenten 82
- Jodfette 102
- Jodgehalt des Blutes normale Zusammensetzung 27 137
- von Medikamenten 82
- von Nahrungsmitteln 81
- von Organen 28 29
- des Serums 27
- Jodhaltige Arzneimittel 125
- Wirkstoffe der Schilddrüse 23
- Jodid 20 26 III
- Ausscheidung im Urin 51 141
- Jodid Clearance 142
- Jodid Phase 59 141
- Jodidraffung 34
- Jodinase 21
- Jodisation 21
- Insuffizienz der 34
- Jodisotope 87
- Jodmangel 34 101
- Jodpharmakologie 81ff
- Jodpool Verkleinerung des Jodreservoirs 145
- Jodprophylaxe 102 230

- Jodschokolade 102
 Jodstoffwechsel 19 20 21
 — Pathologie des 33
 Jodthiourazol 96 167 1,0
 Jodverwertung Störung der 224
- Kältereiz II 20
 Kalium 47
 Kaliumperchlorat 93 190
 Kalium 47 III 101 107 112
 Kaliumkarbonat 101
 Keimdrüsen und Schilddrüse 60
 1, ketosteroid 23 59
 Klarwert 11 21 34 82 113
 Knochen bei Hypothyreose 68 2,3
 Knochentropf Entstehungsursache 104 —
 229
- Kobalt 102
 Körpertemperatur 48 49
 Kohlenhydrate 42
 Hohlkropf 10 II
 Kombination von Arzneimitteln 116 117
 Kompetitive Hemmung 26 84
 Konversionsindex 91
 Konversionsquote 91 144
 Kortikotropes Hormon 23
 Kreatin 45 68 124
 Kreatinin 46 121
 — Bestimmung 124
 Kreatintoleranz 121
 Kretinismus 100
 — endemischer 232
 — sporadischer 233
 Krise postoperative und toxische 66 114
 116 117 208
 — Behandlung der thyreotoxischen 114
 117 210
 Kropf endemischer 100 227 232
 — Epidemien 102
 Kropffoxen natürliche 100ff 229
 — gewerbliche 102
 Kropfzysten Entstehungsursache 104
 Kupfer 26 98 103 106 107
 Kupfergehalt im Serum und Schilddrüsen
 aktivität 48
 Kybernetik 22
- Laboratoriumsmethoden diagnostischer
 Wert 151
 Laktationsperiode 112 186
 Lebensalter und Schilddrüse 9 34 37
 Leber 32 37 21 119
 — Aufgabe der 37
 — bei Hyperthyreose 67 119
 — und Jodstoffwechsel 21
- Leberschutzstoffe 119
 Lidretraktion 70 164
 Lipide 42
 Lipole 42
 Lipoidnephrose 32
 Lithospermum officinale 109
 Lokalisationsdiagnostik mit Radiojod 146
 Lugolsche Lösung 82
 Lycocyn 109
 Lymphe der Schilddrüse 11
 Lymphgewebe 22
- Maligner Exophthalmus 211
 — Cortison Therapie mit 216
 — — Hypophysectomie 217
 — Paraoxypropylphenon Therapie mit
 216
 — — Lithogenese 212
 — — retrobulbäre Behandlung 216
 — — Röntgenbestrahlung 216
 — — Sexualhormone Therapie mit 216
 — — Therapie 214
 Malignom der Schilddrüse 149 2,4
 — Klassifizierung 222
 — Radiojodtherapie 222
 — Therapie 227
 Markiertes Jod = J^{131} 17 87 140
 Medikamente bei Schilddrüsenoperationen 116
 Menstruation und Schilddrüse 7 61
 Mercaptoimidazol 167
 Metaboliten der Schilddrüsenhormone 20
 31 41 49
 Metamorphose 4 2 8
 Methylmercaptomidazol 94 96 97 167 169
 Methylthiourazol 34 94 167 169
 Metimazol 162
 Mikroskopisches Bild der gesunden Schild-
 drüse 12
 Mineralhaushalt 47 222
 Mineralstoffe 4 119 120
 — Behandlung mit 2 119 1,0
 Mitochondrien 15 27 40 41
 Monojodtyrosin 22 34
 Morbus Basedow 2 auch Hyperthyreose
 4 71ff
 Morphin 44 116
 Morphokinese 7
 Morphologie der Schilddrüse 10 12—18
 Myxödem 2 Hypothyreose 34 32 42 43—71
 — circumscriptes 68 214
 — hypophysäres 23 60 2 9
 — lokales 68 214
 — postoperatives 163
 — thyreogenes 58
 — Wärmeabgabe bei 49

Anrührungsmittel Einfluss auf Kropffentate
 hung 103
 Natriumrhodanid 99 192
 Nebenmereninsuffizienz 58 114 120
 — relative 58 280
 Negative Stickstoffbilanz 45
 Neomercazol 97 169
 Neotenie 6
 Nerven der Schilddrüse 11 50 51
 Niere und Jodstoffwechsel 11 21 34 51 141
 — und Schilddrüse 67
 Novocain 11
 Notandron 114
 Operationsmortalität 181
 Ophthalmopathie 69 164
 — thyreogene 70 211
 — thyreotrope 71 211
 Östrogene 114
 Ovar und Schilddrüse 60 61
 Oxidative Phosphorylierung 40
 Pankreas und Schilddrüse 62
 Pantothensäure 46 108
 Papierchromatographie 19 123
 Paraldehyd 114
 Parenchymfaktor der Leber 119
 PBJ 137
 — Bestimmung des 121
 PBJ " 143
 Perchlorat 26 99 117 126 190
 Peripheres Nervensystem und Schild-
 drüse 60
 Pharmakologische Angriffspunkte der Schild-
 drüsenhormone 38
 Phosphatase alkalische 18
 Physik des Radiojods 87
 Physiologie der Schilddrüse 3ff
 Plummer 17
 Plummerische Lösung 82 196
 Plummerische Jodvorbehandlung 160 196
 198
 Präoperative Behandlung nach Plummer 160
 196 198
 Prednison 113 216
 Progesteron 114
 Prominal 111 126
 Propylthiourazol 94 96 99 116 167 168
 Protein 40
 Protein gebundenes Jod (PBJ) 9 27 28 59
 61 64 91 94 111 137 143
 — — Bestimmung des 121
 Protrusio bulbi 69
 Psyche und Schilddrüse 9 63 64

Pubertatskropf 7
 Pyramiden 116

Radioaktivität des Bodens 103
 Radiojod 59 60
 — Diagnostische Verwendung 88 124 140
 — Physikalisches 87
 Radiojodaufnahme der Schilddrüse 142
 170
 Radiojodbehandlung 30 78 87 91 117 199
 — Dosis 200
 — Durchführung 202
 — Exacerbation im Beginn der Behandlung
 201
 — Exophthalmus 204
 — histologische Veränderungen 200
 — Hypothyreose bei 199
 — Hypothyreose nach Überdosierung 204
 — Indikationsabgrenzung 200
 — Kombination mit antithyreoidalen Sub-
 stanzen 202
 — unerwünschte Nebenerscheinungen 204
 Randendokriniopathie 160 168
 Regenerationsvermögen der Schilddrüse 19
 Reglerkreis 11—13 72 73 74 78 117
 Reglertechnik 50
 Regenerierung der Schilddrüsenaktivität 50
 Resektion der Schilddrüse 145 181
 — — Behandlung des Recidivs 186
 — — Verminderung des Jodreservoirs 181
 Resistenz gegenüber Infektionen 69
 Rhodanid (= Thiocyanat) 26 98 99 100
 117 193
 Riedelsche Struma 222
 Rückkoppelung 11ff

Schilddrüse

— Aktivität der 17
 — Aufgaben der 1 4
 — Autonomes Nervensystem und peripheres
 Nervensystem und 60
 — Bedeutung der 4
 — Beziehung zu Wasser und Mineral-
 haushalt 47
 — Blutbildung und 69
 — Blutkreislauf und 66
 — Durchblutung der 10
 — Einfluss auf Warmhaushalt 48 49
 — Entwicklung der 7
 — Epithelkörperchen und 62
 — Fehlen der 7 11 50 51 218
 — Funktionskreise der 1 52 53
 — Histologisches Bild der 12ff
 — Hypophysenhinterlappen und 62

- Schilddrüse Hypophysenvorderlappen und 51 260 2,9
 — Jodgehalt der 34
 — Keimdrüsen und 60
 — Lebensalter und 9 34 37 203
 — Lymphe der 11
 — Metamorphose und 4 5 8
 — Morphologie der 10—18
 — Nebennieren und 49 51
 — Nerven der 11 50 51
 — Nieren und 67
 — Organsysteme und 63—71
 — Pankreas und 62
 — Pathologie der 3ff
 — Physiologie der 3ff
 — Psyche und 9 63 64
 — Regenerationsvermögen der 19
 — Sinnesorgane und 64 65
 — Stammesgeschichte der „
 — Steuerung der 51 52
 — Thymus und 62
 Schilddrüsenhormone 3
 — Angriffspunkte pharmakologische der 38
 — biochemischer Wirkungsmechanismus 39
 — biologische Wirkungsweise der 41
 — Biosynthese der 21 54
 — Energiebilanz Wirkung auf 42
 — Entfettungsmittel als 46
 — extrathyreoidale Bildung der 37
 — Fermente Wirkung auf 45 46
 — fundamentale Wirkungen der 58
 — Gesamstoffwechsel Wirkung auf 42 118
 — Kohlenhydratstoffwechsel Wirkung auf 45
 — Lipidstoffwechsel Wirkung auf 45
 — Metaboliten der 31 41 49
 — Mineralstoffwechsel Wirkung auf 47 119
 — Organ Systeme Wirkung auf 50—71
 — Proteinstoffwechsel Wirkung auf 45
 — Spezifität der Wirkung der 5 38 59
 — Vitaminstoffwechsel Wirkung auf 45 118
 — Wachstum Wirkung auf 42
 Schilddrüsenproteine 75
 Schilddrüsenstoffe 18 75
 Schleimhäute bei Hypothyreose 68
 Schwangerschaft bei Hyperthyreose 60 115
 — Behandlung mit antithyreoidalen Stoffen 98 99 115
 Sedativa 111 112 115—117
 Sexualhormone 109—114
 Sinnesorgane und Schilddrüse 64 65
 Spurjod 87
 Steinhäute 109
 Stickstoffbilanz 45
 Stoffwechselsteigerung durch Thyroxin 39 43
 Strophanthin 44 114
 Struma 22 223 229ff
 — Differentialdiagnose 231
 — euthyreote Struma 227
 — heißes Adenom 148 149 159 232
 — Histologie 230
 — Hyperthyreotischer Knotenkropf 203 232
 — Jodfehlverwertung 233
 — Jodgehalt 230
 — Maligne Entartung 232
 — Pathogenese 229
 — Riedelsche 2,2
 — Therapie 230
 Struma lymphomatosa 223
 strumigene Stoffe 100ff
 Sulfaguanidin 93
 Sympathicolitica 11 116
 Sympathicusblocker 60
 Sympathicus System 60
 Szintigramm 146 150
 Tachykardie 60
 Tapazol 169
 Terminalretikulum 11
 Testosteron 114 216
 TETRAC = Essigsäure Homologes von Thyroxin 29—31 40 41 79
 Thyrothyryn 50
 Thiobarbital 105
 Thiocyanat 26 192
 Thioharnstoffderivate 26
 Thiothyr 60
 Thiourazol 18 91 94 97 105 167
 Thymus 32 62
 Thyreocorden 97
 Thyreocyten 12 14
 thyreogene Myopathie 69
 Thyreoglobulin 24
 Thyreogutt 109
 Thyreoiditis 35 114 217
 — ACTH und Cortisone 221
 — akute 218
 — Reszenzen Thyreoiditis 219
 — subakute 219
 — Therapie 2,0
 thyreomimetische Wirkung 40 59
 — — Spezifität der 58
 Thyreon 12 24 55
 Thyreostatika 8 Antithyreoidale Substanzen
 Thyreotoxikose 157
 Thyreotoxische Krise 208
 — — Pathogenese 209
 — — Therapie 210

- Thyreotropes Hormon 13 16 51 53 71 72
 79 90 94 100
 — — Schilddrüse und 53
 Thyreotropin 11 18 56 122 154 155 277
 — Bestimmung in Harn und Serum 122
 Thyreotropin Test 144 156
 Thyroxamin 30—32 49 79
 Thyroxin 5 20—31 37—42 47 67 68 75
 76 109 270
 — Adrenalin Beziehungen zu 49
 — Analoge 79
 — Bestimmung 122
 — Bildung des 24
 — Essigsäure Analoge 30ff 41 49
 — Metaboliten 20 30ff 41 49
 — Propionsäure Analoge 31 41
 — Stoffwechselsteigerung durch 39 43
 — Wirkungsmechanismus des 39
 Thyroxinbelastung bei Radiojod Unter-
 suchung 144
 Tracer 87
 Tremor 6.
 TRJAC = Essigsäure Homologes von Trijod-
 thyronin 29—31 40 41 79
 Trijodthyronin 20 29 37 70 75 76 125 277
 Trijodthyronin Wirkungsmechanismus des 3
 Tumormetastasen Nachweis 89
 Tyrosin 22
 Unterernährung 36
 Urochrom 103
 Uromelanin 103
 Vagolytische Mittel 112
 Vegetative Labilität 164
 Vitamine 45 107 118 119
 Vitamin A 46 104 107 238
 Vitamin B₁₂ 108 119
 Vitamin D 46 63 112
 Vitamin E 47 68
 Wachstum 42
 Wachstums Hormon des HVL 8 44
 Wärmehaushalt 48
 Wasserhaushalt 47
 Zentralnervöse Einflüsse 136
 Zitronensäure 18
 — Zyklus 39
 Zweiphasen Test 90 143
 Zwischenharn 51 64 111

